



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **O PAPEL DA FITOTERAPIA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCRO**

Trabalho submetido por  
**Natalya Teslyak**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **O PAPEL DA FITOTERAPIA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCRO**

Trabalho submetido por  
**Natalya Teslyak**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Mestre Ana Pintão**

**outubro de 2017**



*“Para se ter sucesso, é necessário amar de verdade o que se faz. Caso contrário, levando em conta apenas o lado racional, você simplesmente desiste. É o que acontece com a maioria das pessoas.”*

**Steve Jobs**



## **Agradecimentos**

A todos os que de alguma forma tornaram possível a realização deste trabalho, o meu mais sincero obrigado.

A todos os professores desta instituição que, ao longo desta jornada, me acompanharam, estiveram sempre disponíveis e contribuíram para o sucesso do meu percurso académico. Um especial obrigado à minha orientadora, Professora Ana Pintão, por toda a paciência, ajuda, dedicação, orientação e disponibilidade prestada.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, minha segunda casa durante estes 5 anos, que me acolheu, me permitiu criar memórias espectaculares e me proporcionou amizades para a vida.

Aos meus amigos, por estarem ao meu lado em todas as ocasiões, tanto boas como más, pela sua amizade, pelos momentos partilhados, pelas aventuras já vividas e ainda por viver e, acima de tudo, pela sua lealdade e camaradagem. Às minhas amigas de Enfermagem, aos meus amigos de Medicina Dentária, aos meus amigos de Santarém, aos meus amigos do curso e, em particular, às minhas amigas e colegas Mariana Amaro, Maria Inês Soares e Sara Cunha, que estão presentes desde o início desta aventura, o meu obrigado do fundo do coração, pois sem amizade ao nosso redor nada é possível.

E, por último, mas às pessoas mais importantes da minha vida, aos meus pais e ao resto da minha família. Por todo o seu amor, carinho e apoio incondicional e incansável, pela presença constante, mesmo que não física, pelo facto de se orgulharem sempre de mim, fazendo-me acreditar em mim própria. A vocês devo-vos a razão por ter chegado ao final desta etapa e sem vocês nada seria possível.

A todos os mencionados e não mencionados, a todas as pessoas especiais na minha vida, o meu eterno muito obrigada!





## Resumo

O cancro é uma das principais patologias do século XXI, sendo que a sua incidência e prevalência a nível mundial continuam a aumentar de dia para dia. Apesar do contínuo desenvolvimento científico de terapêuticas convencionais para o seu tratamento, estas ainda não oferecem total resolução da doença, nulas recidivas e ausência de efeitos secundários, permanecendo um desafio da actualidade. Neste contexto, os doentes oncológicos cada vez mais recorrem à fitoterapia, tanto para prevenir o desenvolvimento cancerígeno, como para tratar o cancro quando diagnosticado. Estes doentes utilizam a fitoterapia seja em complemento com a quimioterapia, seja como terapêutica isolada sem conhecimento das consequências que podem advir do seu uso, nomeadamente as interações com os medicamentos quimioterápicos. Quando utilizada em complemento com a terapêutica convencional, a fitoterapia mostrou-se como um aditivo na actividade anti-tumoral e/ou adjuvante na atenuação dos efeitos secundários, sem, contudo, haver evidência comprovada de eficácia e segurança.

São inúmeras as plantas utilizadas pelo Homem para a prevenção ou tratamento do cancro. Entre as mais utilizadas, seleccionaram-se para uma análise mais profunda o chá verde, o açafrão da Índia, o alho e o visco. Foram pesquisados para cada uma delas os estudos observacionais, *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos de várias fases, que têm sido publicados sobre a eficácia destas plantas na prevenção e tratamento do cancro, assim como aqueles que incidem na segurança da sua utilização e possíveis interações com quimioterápicos. Foram analisadas os modos de acção das suas moléculas activas e as formas de administração utilizadas.

A eficácia da fitoterapia no combate ao cancro hoje em dia ainda permanece controversa pois os estudos muitas vezes são contraditórios. Assim, mais estudos nesta área são necessários para estabelecer a eficácia clínica e segurança deste ramo da terapêutica anti-cancerígena não convencional.

**Palavras-chave:** cancro; fitoterapia; prevenção; tratamento.

## **Abstract**

Cancer is one of the major pathologies of the 21st century and its incidence and prevalence worldwide continues to increase day by day. Despite of the continuous scientific development of conventional therapies for cancer treatment, they still do not offer complete cure of the disease, null recurrences and absence of side effects, remaining a current challenge. In this context, cancer patients are increasingly turning to phytotherapy, covering both cancer prevention and treatment when diagnosed. These patients use herbal medicine either as a complement to chemotherapy or as an isolated therapy without the knowledge of the consequences that may result from their use, namely the interactions with chemotherapeutic drugs. When used in addition to conventional therapy, phytotherapy has been showing to be an additive in antitumor activity and / or adjuvant to alleviate side effects, yet there is no proven evidence of efficacy and safety.

There are many plants used by man for the prevention or treatment of câncer. Among the most widely used, green tea, turmeric, garlic and mistletoe have been selected for further analysis. For each one of them, were searched observational, *in vitro*, *in vivo* studies and multi-stage clinical trials wich are continuously published about the possible effectiveness of these plants in the prevention and treatment of cancer, as well as on the safety of its use and possible interactions with chemotherapeutics agents. The modes of action of its active molecules and the forms of administration used were analyzed.

The effectiveness of herbal medicine in fighting cancer is still controversial as studies often show inconsistencies and contradictory results. Thus, further studies in this area are needed to establish the clinical efficacy and safety of this arm of anti-cancer non-conventional therapy.

**Keywords:** cancer; phytotherapy; prevention; treatment.

## Índice Geral

Resumo.....	1
Abstract .....	2
Índice de Tabelas.....	5
Índice de Figuras .....	6
Índice de Imagens .....	6
Índice de Gráficos .....	7
Lista de abreviaturas .....	8
1. Introdução .....	11
1.1. Etnobotânica e etnofarmacologia .....	14
1.2. A fitoterapia na prevenção do cancro.....	18
1.3. A fitoterapia no tratamento do cancro.....	19
1.4. Eficácia.....	20
1.5. Segurança .....	22
1.5.1. Efeitos adversos.....	23
1.5.2. Interações e toxicidade .....	24
1.6. Formas de utilização e aplicação.....	26
1.7. A utilização de fitoquímicos na oncologia .....	26
2. Objectivos .....	31
3. Metodologia de pesquisa bibliográfica.....	33
4. Revisão bibliográfica.....	35
4.1. Chá verde .....	35
4.1.1. Estudos observacionais .....	37
4.1.2. Estudos <i>in vitro</i> .....	39
4.1.3. Estudos <i>in vivo</i> em animais .....	41
4.1.4. Ensaio clínico .....	42
4.1.5. Modos de acção.....	45
4.1.6. Segurança .....	47
4.1.7. Formas de utilização e aplicação.....	48
4.2. Açafrão da Índia .....	49
4.2.1. Estudos observacionais .....	51
4.2.2. Estudos <i>in vitro</i> .....	52

4.2.3.	Estudos <i>in vivo</i> em animais .....	53
4.2.4.	Ensaio clínico .....	55
4.2.5.	Mecanismo de acção .....	57
4.2.6.	Segurança .....	58
4.2.7.	Formas de utilização.....	61
4.3.	Alho.....	62
4.3.1.	Estudos observacionais .....	63
4.3.2.	Estudos <i>in vitro</i> .....	64
4.3.3.	Estudos <i>in vivo</i> em animais .....	66
4.3.4.	Ensaio clínico .....	67
4.3.5.	Modos de acção.....	68
4.3.6.	Segurança .....	69
4.3.7.	Formas de utilização.....	70
4.4.	Visco .....	71
4.4.1.	Estudos observacionais .....	72
4.4.2.	Estudos <i>in vitro</i> .....	74
4.4.3.	Estudos <i>in vivo</i> em animais .....	75
4.4.4.	Ensaio clínico .....	78
4.4.5.	Modos de acção.....	80
4.4.6.	Segurança .....	81
4.4.7.	Formas de utilização.....	83
	Conclusão.....	85
	Referências bibliográficas.....	89

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Usos tradicionais de plantas para o tratamento de cancro em todo o mundo. Adaptado de (Tariq <i>et al.</i> , 2017).....	16
<b>Tabela 2</b> - Potenciais riscos associados ao uso de plantas utilizadas em fitoterapia por doentes oncológicos. Adaptado de (Mendes <i>et al.</i> , 2010) e de (Ben-Arye <i>et al.</i> , 2016). .....	23
<b>Tabela 3</b> - Aplicações e indicações terapêuticas de compostos quimioterápicos de origem vegetal por administração intravenosa. ....	27
<b>Tabela 4</b> - Nº de documentos encontrados durante a pesquisa bibliográfica e nº de documentos utilizados para realizar o trabalho. ....	34
<b>Tabela 5</b> - Estudos <i>in vitro</i> sobre o efeito dos compostos do chá verde na carcinogénese pulmonar em várias linhas celulares humanas. Adaptado de (Fritz <i>et al.</i> , 2013).....	40
<b>Tabela 6</b> - Alguns dos ensaios clínicos a decorrer sobre a atividade do chá verde e seus compostos na tumorigénese. Fonte: Clinicaltrials.gov. ....	45
<b>Tabela 7</b> - Estudos <i>in vivo</i> em animais que foram submetidos a agentes carcinogénicos e tratados posteriormente com açafrão da Índia, seu extracto ou curcumina. Adaptado de (Srinivasan, 2017).....	54
<b>Tabela 8</b> - Alguns dos ensaios clínicos a decorrer sobre as capacidades da curcumina na prevenção do cancro da mama e cervical e tratamento do cancro cervical. Fonte: Clinicaltrials.gov. ....	56
<b>Tabela 9</b> - Estudos <i>in vivo</i> em animais que foram submetidos a agentes carcinogénicos e tratados posteriormente com alho e os seus componentes. Adaptado de (Srinivasan, 2017).....	67
<b>Tabela 10</b> - Utilização de extractos do visco em pacientes oncológicos, a diminuição de efeitos adversos causados pelo tratamento convencional e a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde. Adaptado de (Marvibaigi <i>et al.</i> , 2014). ....	73
<b>Tabela 11</b> – Actividade anti-tumoral de extractos de visco <i>in vitro</i> . Adaptado de (Marvibaigi <i>et al.</i> , 2014).....	75
<b>Tabela 12</b> - Estudos <i>in vivo</i> em ratos e ratinhos que englobam vários tumores induzidos e o efeito de extractos do visco nos mesmos. Adaptado de (Bonamin, De Carvalho, e Waisse, 2017). ....	76

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Hierarquia da evidência clínica na abordagem da avaliação da eficácia de plantas. Fonte: (Izzo <i>et al.</i> , 2016). .....	22
<b>Figura 2</b> - Estrutura química de EGCG. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=65064, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65064">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65064</a> (acedido a 2017-10-06). .....	36
<b>Figura 3</b> - Estrutura química da curcumina. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=969516, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516</a> (acedido a 2017-10-04). .....	50
<b>Figura 4</b> – A: Estrutura química da alicina; B: Estrutura química do dialil sulfureto; C: Estrutura química do dialil disulfureto; D: Estrutura química do dialil trisulfureto. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=65036; 11617; 16590; 16315 <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65036">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65036</a> ; /11617; / 16590 ; /16315 (acedido a 2017-10-01). .....	63

## Índice de Imagens

Imagem 1 - Folhas de <i>Camellia sinensis</i> L. Fonte: (Mead, 2007). .....	35
Imagem 2 - Planta da <i>Curcuma longa</i> L., o seu rizoma seco e em pó. Fonte: (Mandal, 2016). .....	50
Imagem 3 - Bolbos de alho. Fonte: (de Giorgio e Stebbing, 2016). .....	62
Imagem 4 - A: Planta como semi-parasita de uma árvore; B: Frutos do visco. Fonte: (Seema Patel e Panda, 2014). .....	71

## **Índice de Gráficos**

<b>Gráfico 1</b> - N°. estimado dos casos de incidência, em todo o mundo, dos dez tipos de cancro mais comuns, em ambos os sexos, em 2012. Fonte: (International Agency for Research on Cancer - Cancer Today, 2012). .....	12
<b>Gráfico 2</b> - Taxas de incidência e mortalidade por idade dos quatro cancros mais frequentes em ambos os sexos na Índia e na Inglaterra em 2012. Fonte: (Gibson-Moore e Spiro, 2017). .....	51

## **Lista de abreviaturas**

**5-FU** – 5-Fluorouracilo

**ACE** – Focos abertos da cripta

**Bax** – Proteína X associada a Bcl-2

**Bcl-2** – Linfoma de células B 2

**Bcl-xL** – Linfoma de células B extra grande

**C/EBPalpha** – CCAAT/proteína de ligação ao intensificador-alfa

**Cox-2** – Ciclooxygenase-2

**CXCL1** – Ligando de quimiocinas 1

**CXCL2** – Ligando de quimiocinas 2

**CYP1A2** – Citocromo P450 1A2

**CYP450** – Citocromo P450

**CYP3A4** – Citocromo P450 3A4

**DAS** – Sulfureto de dialilo

**DADS** – Dissulfureto de dialilo

**DATS** – Trissulfureto de dialilo

**DGAV** – Direcção Geral de Alimentação e Veterinária

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**EC** – Epicatequina

**EGCG** – Epigalo-catequina-3-galato

**EGC** – Epigalocatequina

**EGFR** – Receptor do factor de crescimento epidérmico



**ERK-2** – Kinase 2 regulada por sinal extracelular

**IGF-1** – Factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1

**IGF-2** – Factor de crescimento semelhante à insulina tipo 2

**IGFBP** – Proteína de ligação ao factor de crescimento semelhante à insulina

**IGFBP-5** – Proteína 5 de ligação ao factor de crescimento semelhante à insulina

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**iNOS** – Óxido nítrico sintetase induzível

**Kg** – Kilograma

**L** – Litro

**LNH** – Linfoma não-Hodgkin

**LOX** – Lipooxygenase

**MDF** – Focos empobrecidos em mucina

**µg** - Micrograma

**µM** – Micromolar

**mg** - Miligrama

**mL** - Mililitro

**miRNA** – MicroRNA

**ML-I** – Lectina I do visco

**ML-II** – Lectina II do visco

**ML-III** – Lectina III do visco

**MTC** - Medicina Tradicional e Complementar

**ng** - Nanograma

**NFκB** – Factor nuclear kappa B

**PSA** – Antígeno prostático específico

**RM** – Ressonância magnética

**RNA** – Ácido ribonucleico

**ROS** – Espécies reactivas ao oxigénio

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TNBC** – Cancro da mama triplo negativo

**TNF- $\alpha$**  – Factor de necrose tumoral alfa

**VEGF** – Factor de crescimento endotelial vascular

## **1. Introdução**

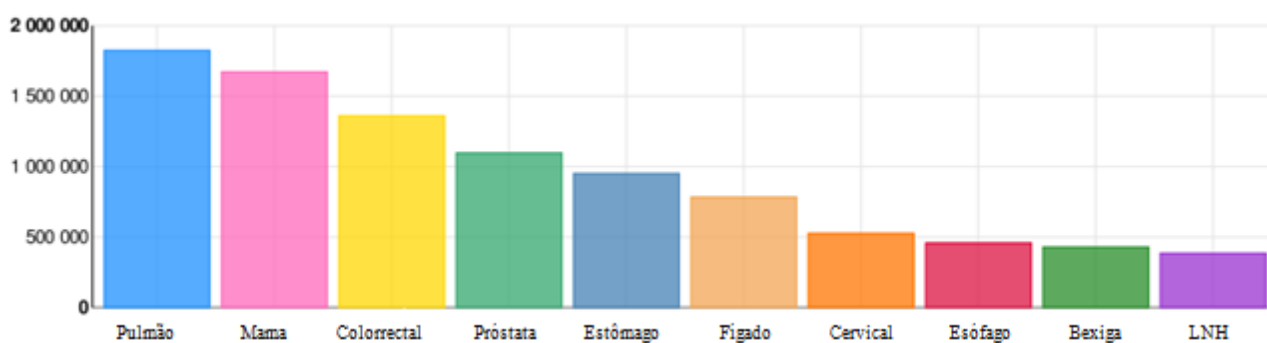
Segundo a World Health Organization (WHO), a fitoterapia apoia-se em três pilares base sendo que esses são as plantas, materiais à base de plantas e preparações à base de plantas. As plantas incluem os seus materiais brutos como por exemplo folhas, flores, frutos, sementes, casca, raiz e rizoma, entre outros, e essas partes são consumidas inteiras, fragmentadas ou em pó. Os materiais à base de plantas consistem em sumos frescos, gomas, óleos vegetais, óleos essenciais, resinas, entre outros. As preparações à base de plantas são produtos já acabados e podem fundamentar-se em constituintes da planta triturados, extractos e tinturas. Estas preparações à base de plantas podem ser produzidas através de vários processos biológicos ou físicos como por exemplo através da extracção, fraccionamento, purificação e maceração. A fitoterapia pode ser considerada então a ciência que estuda e que recorre à utilização de plantas com finalidade terapêutica, seja de prevenção ou tratamento de uma patologia. Inclui a utilização de plantas inteiras ou partes de plantas e seus extractos, através dos quais são produzidos os fitoterápicos, e não inclui princípios activos isolados (World Health Organization, 2017).

Em Portugal, quem se encarrega de regulamentar, fiscalizar e supervisionar os medicamentos é o INFARMED, cabendo a esta entidade garantir a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos (INFARMED, 2016). O INFARMED carece de informação disponível acerca dos produtos fitoterápicos, mencionando apenas o Decreto-Lei nº 176/2006 que refere a definição de “Medicamento à base plantas” (Ministério da Saúde, 2006). De acordo com a legislação portuguesa (Decreto-Lei nº 118/2015) e a Direcção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), em Portugal os fitoterápicos são vendidos na forma de suplementação alimentar, pois citando este organismo regulamentar, os suplementos “podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extractos de ervas”. No entanto esta acção é controversa pois segundo a DGAV, os suplementos alimentares são géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar uma alimentação normal, não podendo alegar propriedades profilácticas, preventivas ou de tratamento de doenças (Direcção Geral da Alimentação e Veterinária, 2016).

Nos países ocidentais, até ao início do século XX, a fitoterapia era a principal forma de tratamento das doenças humanas, como ainda é na maior parte dos países em desenvolvimento, no entanto esta prática começou a ser desvalorizada com o desenvolvimento da extracção e purificação de compostos e da química de síntese (World Health Organization, 2007). Surgiram vários medicamentos que conseguiram tratar e erradicar doenças que até então as plantas não tinham conseguido. Outra das causas que aumentou a decadência da utilização das plantas foi o desenvolvimento das patentes, pois os fitoterápicos são mais difíceis de patentear, tornando a fitoterapia um recurso, na maioria dos casos, apenas em países em desenvolvimento (Martins, 2007).

Contudo começaram a surgir novas doenças e quadros degenerativos devido ao aumento do sedentarismo do Homem e também devido ao aumento da esperança média de vida (Martins, 2007). Com isto, é de conhecimento geral que o cancro é uma patologia que tende a ser cada vez mais incidente (Tariq *et al.*, 2017), sendo que a incidência, em 2012, dos tipos de cancro mais comuns está representada no gráfico 1.

**Gráfico 1** - Nº. estimado dos casos de incidência, em todo o mundo, dos dez tipos de cancro mais comuns, em ambos os sexos, em 2012. Fonte: (International Agency for Research on Cancer - Cancer Today, 2012).



Acrescenta-se o facto de surgirem diversos problemas relacionados com a utilização de medicamentos, nomeadamente os efeitos adversos que provocam e o abuso da sua toma, que consequentemente potencia o aparecimento de resistências. O ser humano começou, assim, a procura de tratamentos menos agressivos, recorrendo de novo à fitoterapia (Martins, 2007).

Avanços técnicos e científicos permitiram demonstrar a eficácia e a segurança terapêutica de imensas plantas medicinais utilizadas outrora, assim como a hipótese de preparar variadas formas galénicas com teores padronizados de princípios activos eficazes e seguras (Martins, 2007).

Tem-se verificado um aumento de pessoas que recorrem a fitoterapia e a produtos fitoterápicos, nomeadamente os pacientes oncológicos pois os efeitos adversos da terapêutica convencional são graves e esta muitas vezes não está acessível a toda a população mundial. No entanto a fitoterapia não é isenta de efeitos secundários, poderá não ser totalmente segura e pode provocar interações com os quimioterápicos convencionais, facto que é muitas vezes ignorado pela maioria dos pacientes oncológicos. Estes não transmitem ao seu médico quando tomam fitoterápicos concomitantemente com a quimioterapia, podendo ocorrer ineficácia da medicação e interações perigosas para a saúde dos doentes (Mendes, Herdeiro, e Pimentel, 2010). Analisando o panorama mundial, nos Estados Unidos da América, mais de 35% dos doentes oncológicos dizem recorrer à fitoterapia concomitantemente com a quimioterapia. Essa taxa aumenta para mais de 50% nos países em desenvolvimento (Ben-Arye *et al.*, 2016), sendo que nos países africanos chega até aos 80% da população que recorre à utilização da fitoterapia. Na Europa e na Austrália a utilização tende a diminuir para cerca de 20% (Mendes *et al.*, 2010).

A WHO desenvolveu um projecto denominado “WHO Traditional Medicine Strategy 2014 – 2023” que tem dois objectivos principais: apoiar os Estados Membros no aproveitamento do potencial que a Medicina Tradicional e Complementar (MTC), na qual se insere a fitoterapia, apresenta para a saúde e a promoção do uso seguro e efectivo da MTC, através da implementação da regulamentação. O alcance destes dois objectivos principais tem por base três estratégias: construção de bases de conhecimento e fornecimento de orientações-padrão sobre a regulação e controlo de qualidade; consolidação da eficácia, segurança e qualidade através da regulamentação; integração da MTC nos sistemas nacionais de saúde, desenvolvendo e implementando políticas e programas nacionais (World Health Organization, 2013).

### **1.1. Etnobotânica e etnofarmacologia**

A etnobotânica surgiu, em 1896, como disciplina institucionalizada devido ao botânico John W. Harshberger, que sugeriu este termo para reunir “estudos relativos ao uso das plantas pelos povos aborígenes e primitivos”. Uma das subáreas da etnobotânica é a etnofarmacologia, sendo que esta diz respeito aos métodos tradicionais a que várias populações recorrem para o tratamento de doenças. Deste modo, a etnofarmacologia é “a inventariação das práticas tradicionais de preparação e uso de medicamentos a base de plantas usadas para o tratamento das doenças que afectam as populações” (Proença da Cunha, 2005).

Os estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos têm um papel bastante importante na descoberta de novos agentes anti-cancerígenos, pois alguns dos quimioterápicos de origem vegetal utilizados hoje em dia, foram descobertos a partir de crenças populares e costumes antigos. Um exemplo é o *Catharantus roseus* L. que é usado no Quênia e na Índia para o tratamento de cancros da garganta, estômago e esófago (Tariq *et al.*, 2017) e que agora se sabe que possui actividade anti-leucémica, no entanto a sua utilização, em Madagáscar, seria para tratar a diabetes (Brandão, David, Couto, Nascimento, e David, 2010). Assim, faz-se uma análise de extractos e compostos purificados de plantas referenciadas na utilização tradicional como anti-tumorais, a que se dedica então a etnobotânica e a etnofarmacologia (Tariq *et al.*, 2017).

Estão continuamente a surgir novos estudos sobre moléculas vegetais com actividade anti-cancerígena e, como alternativa à etnobotânica e etnofarmacologia, uma das formas de avaliar se uma planta poderá ter esta actividade é recorrer ao sistema de rastreio de alto rendimento (“High Throughput Screening”), também conhecido por método de “screening” biológico automatizado. Este sistema é computadorizado e auxilia os investigadores a analisar *in vitro* grandes quantidades de compostos (Brandão *et al.*, 2010). Outra técnica, a química combinatória, tem por base a utilização de reagentes que, em combinações aleatórias uns com os outros e através de reacções químicas, poderão formar grandes quantidades de substâncias novas ou já existentes nas plantas com actividade farmacológica (Viegas, Da Silva Bolzani, e Barreiro, 2006).

Muitas comunidades não têm acesso à terapêutica adequada para o cancro, recorrendo assim a produtos naturais, nomeadamente à fitoterapia (Mendes *et al.*, 2010),

como é o caso das comunidades que utilizam o tratamento Ayurvedico (Agarwal, Fatima, Alok, Singh, e Verma, 2013). Estas populações indianas recorrem a plantas para o tratamento de vários tipos de cancro e, como exemplo, são a pimenta-longa (*Piper longum* L.) para o tratamento do cancro do pulmão, a cássia-imperial (*Casia fistula* L.) para o tratamento do cancro do estômago, a acácia branca (*Moringa oleifera* L.) para o tratamento de cancros intestinais (Agarwal *et al.*, 2013), a folha-da-fortuna (*Bryophyllum pinnatum* L.) para o cancro cervical e, ainda, o endro (*Anethum graveolens* L.) para o tratamento do cancro do útero. Das folhas da folha-da-fortuna é extraído o sumo e tomado duas vezes por dia e do endro é extraído o óleo essencial e usado topicamente, pois este é absorvido (Tariq *et al.*, 2017).

De acordo com Alonso-Castro *et al* (2011) cerca de 30% a 70% da população mexicana recorre à fitoterapia para tratar o cancro, nomeadamente à ilama (*Annona diversifolia* L.) e ao baribazeiro (*Rollinia mucosa* L.) para o tratamento de cancros da pele, à graviola (*Annona muricata* L.) e ao chaparral (*Larrea tridentata* L.) para o tratamento de cancros gástricos.

Tariq *et al* (2017) referem que na China, as populações utilizam o Selo-de-Salomão (*Polygonatum odoratum* L.) para o tratamento de cancros da pele, fazendo uma pasta dos seus rizomas que posteriormente é aplicada topicamente. Também recorrem ao *Taraxacum mongolicum* L., fazendo uma infusão das suas flores e usam-na para o cancro da mama. As plantas preferencialmente utilizadas diferem bastante de país para país em função da flora local (Mendes *et al.*, 2010) pois, diferentemente do utilizado na China, no Quénia o tratamento do cancro da mama passa pelo uso de papaia (*Carica papaya* L.). Neste caso, a seiva da árvore é recolhida e utilizada para tratar as lesões, nas quais também se aplicam diariamente folhas secas da árvore. Os nativos deste país utilizam também o manjerição (*Ocimum gratissimum* L.) para tratar o cancro colorrectal (Ochwang'i *et al.*, 2014) e, ainda, as folhas em pó do abacateiro (*Persea americana* L.) para tratar o cancro colorrectal, da pele e da mama. Em relação ao manjerição, o tratamento do cancro passa por fazer uma infusão com 30g das suas folhas secas e 1 litro de água, sendo necessário ingeri-la diariamente (Tariq *et al.*, 2017)

No Brasil, a árvore ipê-roxo (*Handroanthus impetiginosus* L.) e o confrei (*Symphytum officinale* L.) são bastante utilizados no tratamento da leucemia, sendo que

se recorre a decocções e tinturas da casca e das flores do ipê-roxo e ao extracto das folhas do confrei. Este para além de ser utilizado na leucemia, também é bastante empregue no tratamento de cancros orais e da pele, assim como a espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* L.) da qual se utilizam folhas e raízes para fazer uma pomada que é aplicada topicamente. No caso do cancro da mama, a população brasileira recorre ao avelós (*Euphorbia tirucalli* L.) (Tariq *et al.*, 2017).

No Irão, é muito utilizada a couve (*Brassica oleraceae* L.), sendo que se usa a planta para o tratamento do cancro do útero e da pele. Para tal, faz-se uma decocção das folhas e das flores e aplica-se topicamente. Também se pode cozer e ingerir oralmente. Outra das plantas que os iranianos usam para o tratamento do cancro do útero é o alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.). As raízes desta planta são utilizadas em forma de xarope ou então em duches vaginais (Tariq *et al.*, 2017).

Existem muitas outras plantas nativas da Ásia, África ou América do Sul a que os povos recorrem para tratar vários tipos de cancro, sendo usadas diferentes formas de preparação e toma, maioritariamente na forma de infusão, decocção ou sumos extraídos das folhas, frutos, caules ou raízes (Tabela 1)

**Tabela 1** - Usos tradicionais de plantas para o tratamento de cancro em todo o mundo. Adaptado de (Tariq *et al.*, 2017).

Nome científico	País	Tipo de cancro	Método de uso
<i>Dracunculus vulgaris</i> L.	Líbano	Nariz e mama	Decocção das sementes e aplicar externamente
<i>Inula viscosa</i> L.	Jordânia	Pulmão	Decocção das flores
<i>Rosa damascena</i> L.		Cólon	Decocção das sementes
<i>Acacia nilotoca</i> L.	Irão	Olho	Aplicar a goma da árvore no olho
<i>Ficus carica</i> L.		Língua	Cozinhar o fruto e aplicar oralmente
<i>Laurus nobilis</i> L.	Israel	Pele	Fazer decocção das folhas
<i>Aloe vera</i> L.	Peru	Vaginal	Inserir cataplasma de folhas



Tabela 1 – (Continuação)

Nome científico	País	Tipo de cancro	Método de uso
<i>Lepidagathis incurva</i> L.	Bangladesh	Pele	Folhas trituradas/ sumo da raiz/ sumo da casca aplicados topicamente
<i>Justicia betonica</i> L.	Quénia	Mama/colorrectal/pele	Infusão com o pó da planta inteira, 150mL 2x/dia
<i>Aloe volkensii</i> L.		Colorrectal/esofágico/prostático	Fazer decocção das folhas em água e tomar oralmente 3x/dia durante 2 meses
<i>Conyza sumatrensis</i> L.		Garganta/mama	Ferver as folhas e tomar como infusão 2 vezes por dia
<i>Microglossa pyrifolia</i> L.		Colorrectal/pele/mama	Infusão das folhas (2 vezes/dia) e casca (1 vez/dia)
<i>Galinsoga parviflora</i> L.		Colorrectal	Moer as folhas e preparar uma infusão
<i>Solanecio mannii</i> L.		Pele/mama/colorrectal	Secar, moer as folhas e preparar uma infusão
<i>Kigelia africana</i> L.		Mama/útero/pele	Fazer decocção da casca do caule em água e tomar 2 vezes por dia
<i>Catharanthus roseus</i> L.	Índia	Garganta/estômago/esófago	Tomar a infusão feita com toda a planta
<i>Calotropis gigantea</i> L.		Pele	Fazer uma pasta das folhas e aplicar topicamente
<i>Claoxylon khasiatrum</i> L.			Fazer uma pasta da raiz e aplicar topicamente

## **1.2. A fitoterapia na prevenção do cancro**

O Homem recorre à fitoterapia para a prevenção do aparecimento do cancro pois quando já diagnosticado, as terapias convencionais para o mesmo têm eficácia limitada, muitos efeitos adversos ou, simplesmente, não tem recursos para tal (Mendes *et al.*, 2010). Desta forma tem-se, cada vez mais, focado nas estratégias de prevenção do desenvolvimento do tumor do que no seu tratamento (Park *et al.*, 2015).

A prevenção do cancro pode dividir-se em prevenção primária, prevenção secundária e prevenção terciária. A prevenção primária consiste num conjunto de comportamentos que impedem o desenvolvimento do cancro desde o início tais como o aconselhamento e a educação em saúde, onde se incluirá a fitoterapia. A prevenção secundária consiste em rastreio e detecção precoce de processos cancerígenos ou pré-cancerígenos e consequentemente o seu tratamento. A prevenção terciária, que também poderá incluir a fitoterapia, consiste em controlar o tumor já formado, isto é, reduzir as recorrências, as metastases, entre outros problemas relacionadas com o mesmo (Spratt, 1981). De acordo com a World Cancer Research Fund (WCRF, 2017) cerca de um terço dos cancros mais comuns são preveníveis através de uma dieta nutritiva, manutenção de um peso corporal saudável e uma actividade física regular.

Os estudos observacionais têm demonstrado a baixa incidência de tumores como o colorrectal, do pulmão, da próstata e da mama em vários países, sendo a Índia um dos exemplos. Neste contexto, vários estudos observacionais nutricionais são publicados todos os anos na busca pela identificação de factores preventivos do cancro, sendo que nas últimas décadas têm sido publicados estudos que investigam o potencial benefício de polifenóis – componentes abundantes em plantas e alimentos a base de plantas como as frutas, vegetais, nozes, especiarias, entre outros (Gibson-Moore e Spiro, 2017).

Presentemente existem várias plantas que têm o seu papel quimiopreventivo a ser estudado, como por exemplo a sua capacidade de induzir a apoptose de células malignas, suprimir os factores de crescimento e os factores da proliferação tumoral. Um exemplo é o açafrão da Índia, pois estudos *in vivo* e *in vitro* revelaram que a curcumina, um dos seus compostos químicos, tem, entre outras actividades, a capacidade de regular várias moléculas que participam na transdução do sinal tumoral (Park *et al.*, 2015)

Os ensaios clínicos sobre o papel quimiopreventivo das plantas nem sempre sustentam a necessária evidência ou então são raros e inconclusivos. Desta forma, a American Institute of Cancer Research, a American Cancer Society e a Society for Integrative Oncology aconselham a não recorrer a suplementos fitoterápicos para prevenir o cancro (Greenlee, 2012). No entanto, a nutrição e a utilização de alimentos e condimentos adequados pode exercer um importante papel na prevenção. A utilização da fitoterapia preventiva na maioria dos países em desenvolvimento é um conhecimento que passa entre gerações (Ni *et al.*, 2017).

### 1.3. A fitoterapia no tratamento do cancro

De acordo com National Cancer Institute (2017), o tratamento do cancro é um processo que utiliza fármacos ou outras substâncias para identificar e atacar células cancerígenas, provocando o menor número de danos possíveis às células saudáveis.

A fitoterapia tem sido uma alternativa, tanto isolada como em complementação com a quimioterapia convencional, procurada cada vez mais pelo ser Humano (Mendes *et al.*, 2010), sendo que, hoje em dia, existem cerca de 3000 plantas em todo o mundo que já demonstram possuir propriedades anticancerígenas (Alonso-Castro *et al.*, 2011).

Os países que utilizam mais plantas medicinais para o tratamento do cancro são, por ordem decrescente, a Índia, o Quênia, o Paquistão, a China e o Brasil. A Índia é o líder no uso de plantas como tratamento anti-cancerígeno pois tem uma flora medicinal abundante e um passado de medicina tradicional baseado no uso de plantas, nomeadamente a medicina Ayurveda, Siddha e Unani. A Índia juntamente com a China, que tem um sistema de medicina tradicional ancestral muito rico, são os países que mais estudos *in vitro* e *in vivo* apresentam sobre as propriedades anti-cancerígenas das plantas (Tariq *et al.*, 2017).

Tem-se verificado nos últimos anos um crescimento na utilização de produtos naturais a nível mundial (Ben-Arye *et al.*, 2016) mas principalmente em países desenvolvidos como os Estados Unidos da América (Greenlee, 2012). Este crescimento deve-se ao facto de a fitoterapia apresentar menos toxicidade, menos efeitos adversos e acesso mais facilitado do que os quimioterápicos (Mendes *et al.*, 2010), mas

principalmente devido a várias plantas e seus compostos químicos principais demonstrarem eficácia no tratamento de alguns tipos de cancro (Agarwal *et al.*, 2013). De acordo com a revisão efectuada por Agarwal *et al* (2013), entre as plantas utilizadas para combater o cancro inclui-se o aloé vera, o açafrão da índia, o alho, o gengibre, o ginseng, o chá verde, o visco entre outros. Estão estudados vários modos de acção de extractos vegetais e compostos químicos destas plantas e existem várias aplicações dos mesmos. Existem muitas outras plantas que têm sido estudadas *in vitro* e *in vivo* para variados tipos de tumor, como é o caso da *Serenoa repens* L., da *Betula alba* L., da *Gloriosa superba* L., do *Nerium indicum* L., entre outros (Agarwal *et al.*, 2013).

Um dos principais problemas quanto à utilização de quimioterápicos é a resistência das células aos mesmos, adversidade essa que por vezes pode ser ultrapassada com o auxílio da fitoterapia (Safarzadeh, Shotorbani, e Baradaran, 2014) como é o caso do chá verde, que induz a quimiossensibilização de células do cancro da mama ao tamoxifeno que são resistentes a este (Lopes, Dourado, e Oliveira, 2017).

#### **1.4. Eficácia**

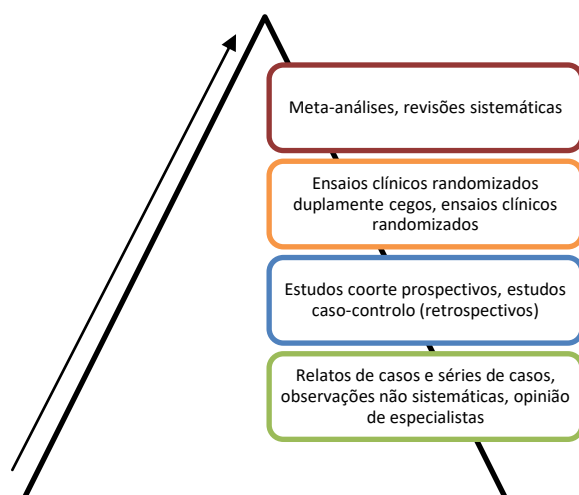
Há plantas como o chá verde, o açafrão da índia, a soja, o alho, o ginseng, entre outros que são utilizados mundialmente pelo Homem tanto para prevenir como para tratar o cancro. Estas plantas têm demonstrado possuir actividades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, o que é suportado por várias evidências experimentais. Ao possuir estes efeitos biológicos, há consequentemente uma redução do risco de desenvolvimento de certos tipos de cancro, assim como uma possibilidade do seu tratamento. Vários autores defendem esta ideia pois actualmente já se encontra estabelecido na literatura que o stress oxidativo, o stress inflamatório e a resposta imune estão associados à génese, crescimento e metastização do cancro (Agarwal *et al.*, 2013) (Zheng *et al.*, 2016).

A bioactividade da planta e consequentemente a sua eficácia nem sempre dependem de um único composto da planta, sendo que em muitos dos casos para se verificar a sua actividade é necessário recorrer ao seu extracto (Jacobo-Herrera *et al.*, 2016).

É necessário estabelecer a dose mínima de compostos activos para que uma planta exerça o seu efeito quimiopreventivo ou de tratamento e a dose tóxica, no entanto a bibliografia muitas vezes ainda carece dessa informação, sendo necessária a realização de mais estudos nesse aspecto (Izzo, Hoon-Kim, Radhakrishnan, e Williamson, 2016). A medição da eficácia das propriedades anti-cancerígenas de uma planta não passa por um resultado único mas sim por uma combinação de resultados obtidos de estudos observacionais, estudos *in vitro*, estudos *in vivo* e ensaios clínicos de fase I, II, III, IV. Os estudos *in vivo* apresentarem-se como uma forma mais expedita de obter respostas sobre vários aspectos de um composto, como por exemplo os modos de acção, a actividade, as interacções e a toxicidade, quando comparados com ensaios clínicos. No entanto, não são suficientes para o estabelecimento da eficácia e segurança para o Homem pois recorrem a modelos animais, que têm um funcionamento bastante diferente do corpo humano (Henning, Wang, e Heber, 2011).

De acordo com Izzo *et al* (2016), as evidências clínicas sobre a fitoterapia advêm primeiramente de relatos de casos, ensaios clínicos não controlados e ensaios clínicos controlados randomizados, sendo que estes últimos, especialmente se forem duplamente cegos, são considerados o sistema mais rigoroso na avaliação da eficácia de uma planta.

No entanto, os ensaios clínicos, até os mais rigorosos, nem sempre fornecem as mesmas conclusões, podendo muitas vezes contradizerem-se. Desta forma, para compreender se uma planta tem eficácia na prevenção e tratamento do cancro, é necessário recorrer a revisões sistemáticas e meta-análises, que têm toda a informação compilada e reunida. Estas encontram-se no topo da pirâmide de hierarquia sobre as evidências clínicas para avaliar a eficácia das plantas relativamente ao cancro, como representado na figura 1, em que a seta indica o peso da evidência. Existem hoje em dia bases de dados, como MedlinePlus por exemplo, de credibilidade sustentada que compilam a evidência da eficácia e a categorizam, o que se pode tornar muito útil para médicos e farmacêuticos dada a enormidade de informação, por vezes contraditória, existente (Izzo *et al.*, 2016).



**Figura 1** - Hierarquia da evidência clínica na abordagem da avaliação da eficácia de plantas. Fonte: (Izzo *et al.*, 2016).

### 1.5. Segurança

Apesar do elevado consumo, os fitoterápicos não são testados com o rigor científico como são testados os fármacos convencionais. A sua identidade e pureza permanecem desconhecidas, assim como a concentração em que os compostos activos estão presentes e, consequentemente, se são seguros e eficazes (Lopes, Dourado, e Oliveira, 2017). Desta forma, é necessária a padronização dos fitoterápicos a nível de produção e também o doseamento das suas moléculas activas.

Devem ser tomadas medidas de segurança relacionadas com o uso seguro dos fitoterápicos, sendo que o profissional de saúde é um interveniente importante pois cabe a este verificar se os doentes recorrem à fitoterapia e se o estão a fazer de forma segura. Quando a utilização desta é comprovada, é necessário verificar se existem estudos científicos sobre a segurança e eficácia da planta e dos seus compostos, pois plantas cujas capacidades não estejam verificadas devem ser evitadas. É necessário analisar que medicação é que o doente faz, nomeadamente os quimioterápicos para evitar possíveis interacções. É bastante importante também informar o doente dos possíveis efeitos adversos que a planta poderá causar (Elinaide e Dantas, 2017).

### 1.5.1. Efeitos adversos

As populações têm a ideia de que os produtos naturais são desprovidos de efeitos adversos e, como tal, consomem-nos sem quaisquer cuidados (Mendes *et al.*, 2010). Esta utilização, mesmo que seja de plantas de baixa toxicidade, poderá levar a repercussões graves, pois o doente poderá apresentar alguma contra-indicação ao consumo de determinada planta. Desta forma, é bastante importante que cada doente a consumir qualquer fitoterápico, tenha o conhecimento das suas implicações (Elinaide e Dantas, 2017).

Os efeitos adversos inerentes ao uso de fitoterapia podem ser desencadeados por diversas formas. Podem ser devido aos próprios constituintes da planta, serem devido a interações com medicamentos ou alimentos, estarem relacionados com as características do consumidor, seja devido às características genéticas ou às condições fisiológicas e à idade do mesmo ou, ainda, devido à contaminação por pesticidas, microorganismos e metais pesados (Balbino e Dias, 2010).

As revisões de Ben-arye *et al* (2016) e Mendes *et al* (2010) compilam um abundante número de fitoterápicos, usualmente utilizados pela população, que podem provocar efeitos adversos como por exemplo um aumento do risco de hemorragia, hepatotoxicidade, perturbações gastrointestinais entre outros (Tabela 2).

**Tabela 2** - Potenciais riscos associados ao uso de plantas utilizadas em fitoterapia por doentes oncológicos. Adaptado de (Mendes *et al.*, 2010) e de (Ben-Arye *et al.*, 2016).

Nome científico	Nome comum	Riscos
<i>Allium sativum</i> L.	Alho	Actividade antiplaquetária que poderá levar a um sangramento excessivo em pacientes com supressão da medula óssea; perturbações gastrointestinais (no caso do alho e chá verde)
<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão da Índia	
<i>Camellia sinensis</i> L.	Chá verde	
<i>Cuminum cyminum</i> L.	Cominho	
<i>Nigella sativa</i> L.	Cominho preto	
<i>Foeniculum vulgare</i> L.	Funcho	
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Tomilho	
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgo	Actividade antiplaquetária que leva a hemorragia espontânea e epilepsia
<i>Zingiber officinale</i> L.	Gengibre	Pode inibir a tromboxano sintetase e diminuir consequentemente a agregação plaquetar e a sobredosagem pode levar a arritmias e depressão do SNC
<i>Panax ginseng</i> L.	Ginseng	Hepatotoxicidade em doentes com leucemia mieloide crónica
		Actividade antiplaquetária que leva a hemorragia e taquicardia

### 1.5.2. Interações e toxicidade

A maioria da população não tem conhecimento das interações, muitas vezes perigosas, que poderão ocorrer entre os fitoterápicos e a medicação convencional para o cancro se estes forem tomados simultaneamente. É comum a ideia, incorrecta, de que as plantas como são produtos naturais, são seguras e isentas de interações e efeitos adversos. Assim, os pacientes oncológicos muitas vezes não comunicam ao seu médico a utilização concomitante destas duas terapêuticas por acharem que a sua junção é inofensiva (Mendes *et al.*, 2010).

O consumo concomitante de fitoterapia e medicamentos leva a interações, que poderão ser prejudiciais à saúde e tratamento do doente. Isto acontece devido à margem terapêutica dos quimioterápicos, na maioria das vezes, ser estreita (Mendes *et al.*, 2010) juntamente com o facto de algumas plantas conseguirem alterar a expressão de múltiplas enzimas que estão relacionadas com a metabolização e excreção desses mesmos quimioterápicos (Fukumasu, Latorre, Bracci, Górniak, e Dagli, 2008). As interações planta/medicamento podem ter variados resultados como por exemplo efeitos antagonistas, efeitos aditivos e efeitos de sinergia. Nos efeitos antagonistas há uma diminuição da biodisponibilidade e consequentemente redução do efeito dos quimioterápicos. Os efeitos aditivos aumentam os níveis de fármaco no sangue o que aumentará por sua vez a toxicidade do mesmo. Os efeitos de sinergia, são, por exemplo, a quimiossensibilização das células cancerígenas às moléculas do fármaco. As principais interações fito-quimioterápicas são mais predominantes ao nível do sistema enzimático CYP450 que é responsável pela metabolização dos fármacos, sendo que em maior quantidade na CYP3A4. A indução da CYP poderá causar a redução da biodisponibilidade, enquanto que a inibição enzimática do mesmo sistema poderá aumentar o risco de toxicidade (Ben-Arye *et al.*, 2016). O doentes a fazer radioterapia não devem estar isentos de cuidados pois há algumas plantas com capacidade de deixar a pele fotossensível e consequentemente conduzir a efeitos adversos (Mendes *et al.*, 2010).

Os extractos da Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) são utilizados na recuperação de estados depressivos podendo esta planta ser utilizada por pacientes oncológicos (Mendes *et al.*, 2010). Um dos compostos activos da Erva de São João, a



hiperforina, tem a capacidade de interferir com a acção do pró-farmaco irinotecano originando uma diminuição em 42% da sua biotransformação em metabolito activo e consequentemente uma menor mielossupressão, fazendo com que o efeito deste medicamento seja bastante inferior quando tomado simultaneamente com o *H. perforatum* (Fukumasu *et al.*, 2008). Também foi verificado que a hiperforina causa redução plasmática e consequente diminuição da actividade de vários quimioterápicos como o etoposido, paclitaxel, vincristina e vinblastina, por promover a indução da enzima CYP3A4. Esta planta ainda tem a capacidade de aumentar a eliminação de Imatinib e de diminuir a concentração de Tamoxifeno (Ben-Arye *et al.*, 2016).

O funcho (*Foeniculum vulgare* L.) inibe a actividade da CYP3A4, aumentando assim a toxicidade do etoposido, paclitaxel, vinblastina e vincristina. O funcho também tem actividade estrogénica podendo diminuir a actividade do tamoxifeno em tumores que respondem positivamente ao estrogénio (Ben-Arye *et al.*, 2016).

Outros exemplos de interacções estudadas envolvem o cominho preto, a cimicifuga, o alho, o visco, o chá verde e o açafrão da índia. O cominho preto (*Nigella sativa* L.) aumenta a actividade anti-tumoral de gemcitabina e oxaliplatina no cancro do pâncreas, através da timoquinona (um composto presente no cominho) (Ben-Arye *et al.*, 2016). A cimicifuga (*Actaea racemosa* L.) apresenta interacções com o docetaxel, aumentando a sua toxicidade e com o tamoxifeno, aumentando o seu efeito (Mendes *et al.*, 2010).

Em relação à toxicidade da própria planta, esta pode parecer banal em comparação com a toxidade provocada por medicamentos (Balbino e Dias, 2010) no entanto é importante avaliar a sua toxicidade aguda, a toxicidade a longo prazo, a genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e a toxicidade da função reprodutora e desenvolvimento (Ponciano, 2013). Salienta-se ainda que o uso de terapêuticas à base de plantas poderá provocar toxicidade renal e hepática (Mendes *et al.*, 2010).

As interacções específicas para cada planta estudada (chá verde, açafrão da índia, alho e visco) serão abordadas no desenvolvimento.

## **1.6. Formas de utilização e aplicação**

É possível recorrer à fitoterapia através de variadas formas de utilização e aplicação, que diferem de planta para planta e de acordo com a preferência do consumidor. Esta pode ser utilizada em forma de infusão, decocção, macerados, tinturas, sumos (Tariq *et al.*, 2017) e também em forma de comprimido ou cápsula. As infusões, que são obtidas através da imersão de folhas secas em água quente, são menos tóxicas e apresentam menos riscos que as cápsulas pois estas contêm partes de plantas liofilizadas e extractos concentrados e, assim, mais compostos activos. Há plantas cujos extractos são comercializados em forma injectável, nomeadamente em forma de injectável intravenoso e subcutâneo (Marvibaigi *et al.*, 2014). Também estão disponíveis no mercado bebidas à base de extractos de plantas (Dekant, Fujii, Shibata, Morita, e Shimotoyodome, 2017), óleos essenciais (Raghu, Lu, e Sheen, 2012) e preparações para uso tópico como as pomadas, sabões e cosméticos. Há plantas que ainda são utilizadas na cozinha, seja como alimento seja como condimento ou especiaria, que entra no âmbito da nutrição (Gibson-Moore e Spiro, 2017).

## **1.7. A utilização de fitoquímicos na oncologia**

Ao longo dos anos, a terapia convencional de alguns tipos de cancro tem vindo a aumentar a sua eficácia na cura, no entanto ainda carece de total eficácia, da inexistência de recidivas e de ausência de efeitos adversos, permanecendo um desafio da actualidade (Jang, Kwon, Katila, Lee, e Lee, 2016). Esta terapia, ou conjugação de terapias, consiste em cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia direccionada, imunoterapia e terapia hormonal (Agarwal *et al.*, 2013).

Cerca de 60% (Alonso-Castro *et al.*, 2011) dos medicamentos mais usados no tratamento do cancro por quimioterapia, são de origem vegetal (Robertson, Barr, Shulman, Forte, e Magrini, 2016). São exemplos o paclitaxel, que é proveniente da casca do teixo do Pacífico *Taxus brevifolia* L., o seu derivado semisintético docetaxel, a vinblastina e vincristina, isolados das folhas de *Catharanthus roseus* L., e o irinotecano, derivado da camptotecina, que é um alcalóide extraído da *Camptotheca acuminata* L. (Brandão, David, Couto, Nascimento, e David, 2010). De acordo com a Organização

Mundial da Saúde, estes quimioterápicos fazem parte da lista dos medicamentos essenciais com participação para o cancro, em vigor para 135 países em 2015 (Robertson *et al.*, 2016).

Os quimioterápicos de origem vegetal têm aplicação em variados tipos de tumores e estão em várias fases de desenvolvimento. Usando o paclitaxel como exemplo, podem ser aplicados em monoterapia, no caso do cancro da mama ou em tratamentos de primeira linha, associado a outros quimioterápicos como a carboplatina entre outros, para o cancro de pulmão e, ainda, em tratamentos de segunda linha, associado a outros agentes como a gemcitabina no caso do cancro do pâncreas (“Resumo das Características do Medicamento Abraxane (paclitaxel),” 2010) (tabela 3).

**Tabela 3** - Aplicações e indicações terapêuticas de compostos quimioterápicos de origem vegetal por administração intravenosa.

Fármaco	Indicação terapêutica	Tipo de tratamento	Fonte
<b>Paclitaxel</b>	Carcinoma da mama metastático	Monoterapia	“Resumo das Características do Medicamento Abraxane (paclitaxel),” 2010
	Adenocarcinoma metastático do pâncreas	Associação com gemcitabina	
	Cancro do pulmão de não-pequenas células	Associação com carboplatina	
<b>Docetaxel</b>	Cancro da mama localmente avançado ou metastizado	Associação com doxorrubicina ou ciclofosfamida	Sanofi-Aventis Canada Inc., 2016
	Cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastizado	Monoterapia ou associação com antineoplásicos à base de platina	
	Cancro da próstata metastizado	Em associação com prednisona ou prednisolona	
	Carcinoma do ovário metastizado	Quando falha 1ª linha	
	Cancro da cabeça e pescoço recorrente ou metastizado	Monoterapia	
<b>Vinblastina</b>	Linfoma de Hodgkin’s (estadio III e IV) Linfoma de não Hodgkin’s Carcinoma do testículo Sarcoma de Kaposi Carcinoma da mama	Associação com outros antineoplásicos	“Resumo das Características do Medicamento Solblastin (vinblastina),” 2009

**Tabela 3** – (Continuação).

Fármaco	Indicação terapêutica	Tipo de tratamento	Fonte
<b>Vincristina</b>	Leucemia aguda Doença de Hodgkin's Linfomas malignos não-Hodgkin Rabdomiossarcoma Carcinoma cervical Neuroblastoma Tumor de Wilms Carcinoma da mama metastizado	Associação com outros antineoplásicos	“Resumo das Características do Medicamento Vincristina Teva,” 2011
<b>Irinotecano</b>	Cancro colo-rectal em estado avançado e metastizado	Associação com 5-fluorouracilo ou fetuximab ou ácido folínico ou bevacizumab	“Resumo das Características do Medicamento Irinotecano Actavis,” 2010

Tal como acontece com os quimioterápicos de origem sintética, os quimioterápicos de origem vegetal provocam uma série de efeitos secundários adversos, em função da dose e ciclo de tratamento. São exemplos *minor* a neutropenia, desidratação, diminuição do apetite, xerostomia, náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, anorexia (Sanofi-Aventis Canada Inc., 2016), alopecia, entre outros e *major* a mielossupressão e toxicidade, cardíaca e renal (“Resumo das Características do Medicamento Abraxane (paclitaxel),” 2010).

A publicação de estudos sobre moléculas vegetais com actividade anti-cancerígena é constante e existe um enorme potencial para a indústria farmacêutica nesta área (Tariq *et al.*, 2017). Os novos quimioterápicos de origem vegetal que estão a ser estudados têm vários modos de acção como por exemplo actuarem sobre o DNA, serem bloqueadores enzimáticos ou de microtúbulos celulares que são formados pelo processo da polimerização da tubulina, entre outros (Brandão *et al.*, 2010). Estes potenciais quimioterápicos têm que demonstrar capacidade de actuar contra o cancro *in vitro*, *in vivo* e em ensaios clínicos de várias fases, demonstrando eficácia e segurança com os níveis de toxicidade mínimos possíveis, no entanto este processo é bastante moroso (Ponciano, 2013).

A insuficiente resolução da doença e os problemas subjacentes decorrentes, como por exemplo os efeitos adversos (Jang *et al.*, 2016), levam à consideração de novas ou tradicionais abordagens na luta contra o cancro ou na prevenção da sua formação, entre as quais se encontra a fitoterapia (Mendes *et al.*, 2010). Esta tendência não se verifica apenas em países em desenvolvimento mas também em países desenvolvidos (Agarwal *et al.*, 2013) como Portugal, Reino Unido, Alemanha, França, entre outros que preferem esta opção (Mendes *et al.*, 2010). Além das causas já referidas, muitas das pessoas recorrem à fitoterapia devido ao facto de ser de acesso bastante facilitado, pois na maioria dos países a fitoterapia não tem qualquer tipo de controlo rigoroso pelas autoridades. Ainda se pode considerar que o consumo elevado da fitoterapia é devido a grande parte da população mundial viver em regiões subdesenvolvidas e sem acesso ou acesso dificultado à quimioterapia e radioterapia habitual, ou ainda a crenças culturais específicas (Mendes *et al.*, 2010).



## 2. Objectivos

O principal objectivo deste trabalho é analisar a utilização da fitoterapia no contexto da prevenção e tratamento do cancro, através da análise de estudos observacionais, *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos de fases I, II, III e IV.

Na prevenção a finalidade é observar se alguns dos fitoterápicos ou plantas ingeridas pela população têm demonstrado algum tipo de acção anti-cancerígena, sem demonstrar toxicidade. No tratamento o intuito é constatar se a fitoterapia tem, alguma intervenção, isolada ou como complemento, no auxílio do tratamento do cancro. Quando a fitoterapia é conjugada com o tratamento convencional – quimioterapia e/ou radioterapia, para além da eficácia, é importante analisar as interacções que poderão acabar por ser prejudiciais.

O critério de escolha das plantas estudadas para efectuar uma revisão bibliográfica de eficácia e segurança de alguns casos concretos recai sobre plantas como o visco ou o açafrão da índia, utilizadas em alguns países em preparações anti-cancerígenas e, outras, como o chá verde e o alho, que são consideradas importantes na prevenção.





### 3. Metodologia de pesquisa bibliográfica

Devido ao facto de este trabalho ser de pesquisa e reunião de dados, a metodologia utilizada para a sua realização foi aceder a várias plataformas: motor de busca PubMed, motor de busca B-on, motor de busca Google Scholar e base de dados Clinical Trials.gov/eu.

Como o tema em si é bastante amplo, o número de documentos encontrados foi bastante elevado (Tabela 4), desta forma não se fez uma análise exaustiva destes mas sim uma abordagem geral na Introdução e explorou-se a panorâmica de quatro casos concretos no Desenvolvimento.

Para limitar a pesquisa, obtiveram-se dados com as palavras-chave *phytotherapy*, *prevention*, *treatment*, *cancer*, *clinical trials* e *review* articuladas entre si e com os nomes científicos e vulgares (em inglês) das plantas seleccionadas. Estas foram o chá verde (*Camellia sinensis* L.), o açafrão da índia (*Curcuma longa* L.), o alho (*Allium sativa* L.) e o visco (*Viscum album* L.). No caso do açafrão da índia, a pesquisa também incluiu o seu composto activo principal em inglês (“curcumin”). Desta forma, tornou-se possível reduzir o número de documentos a analisar e, efectivamente, obter informação apenas sobre o tema pretendido. Os documentos utilizados para realizar o trabalho, no total de 108, encontram-se organizados na tabela 4. A ordem de resultados encontrados é apresentada na tabela da seguinte forma: nome vulgar em inglês/nome científico no caso do chá verde, alho e visco e nome vulgar em inglês /nome científico/molécula activa em inglês no caso do açafrão da índia.

Dado o interesse em analisar a situação recente da utilização da fitoterapia na oncologia e das plantas escolhidas na última década, foram seleccionados e analisados documentos publicados entre os anos 2007 e 2017, não deixando de serem examinadas referências anteriores importantes devido ao seu valor científico. Deste modo, quando não constava informação relevante em artigos publicados entre 2007 e 2017, alargou-se a pesquisa sem limite de data.

Foi dada preferência a artigos de meta-análise, revisões sistemáticas e investigação, apenas na língua portuguesa ou inglesa, sendo estes os critérios de exclusão. Foram analisados estudos observacionais, estudos *in vitro*, estudos *in vivo* e

ensaios clínicos de várias fases, no sentido de analisar a eficácia e segurança das plantas estudadas.

Devido ao elevado número de referências bibliográficas disponíveis e analisadas e à limitação do número de referências na bibliografia e ao número de páginas neste trabalho, foi necessário reportar muitos dos artigos experimentais originais na forma de citação de citação (ou indirecta) para o artigo de revisão ou meta-análise correspondente.

A pesquisa foi efectuada entre Novembro de 2016 e Outubro de 2017.

As referências bibliográficas utilizadas foram organizadas através do programa informático Mendeley Desktop 1.17.11.

**Tabela 4-** Nº de documentos encontrados durante a pesquisa bibliográfica e nº de documentos utilizados para realizar o trabalho.

Palavras-chave	Plataforma	Documentos existentes	Documentos utilizados*
<b>Phytotherapy</b>	PubMed	18 976	12
	B-on	69 878	2
	Google Scholar	23 400	7
	Clinical Trials	191	0
<b>Green Tea/<i>Camellia sinensis</i></b>	PubMed	14 340/2 085	22/0
	B-on	210 939/25 409	3/0
	Google Scholar	658 000/28 200	0/0
	Clinical Trials	475/475	4/0
<b>Turmeric/<i>Curcuma longa</i>/curcumin</b>	PubMed	3 120/2 281/8 625	1/0/3
	B-on	32 771/19 092/76 377	1/0/0
	Google Scholar	33 400/28 200/86 200	0/0/3
	Clinical Trials	117/104/161	0/0/3
<b>Garlic/<i>Allium sativum</i></b>	PubMed	2 570/2 717	8/3
	B-on	109 698/17 431	0/0
	Google Scholar	75 600/26 900	0/0
	Clinical Trials	67/67	0/0
<b>Mistletoe/<i>Viscum album</i></b>	PubMed	538/211	5/3
	B-on	11 372/3 539	0/0
	Google Scholar	16 000/9 120	2/0
	Clinical Trials	18/18	3/0
<b>Outros</b>	-	-	23

\*Os filtros utilizados nesta secção derivam da articulação das palavras-chave *phytotherapy*, *prevention*, *treatment*, *cancer*, *clinical trials* e *review* com os nomes científicos e vulgares (em inglês) das plantas analisadas.

#### 4. Revisão bibliográfica

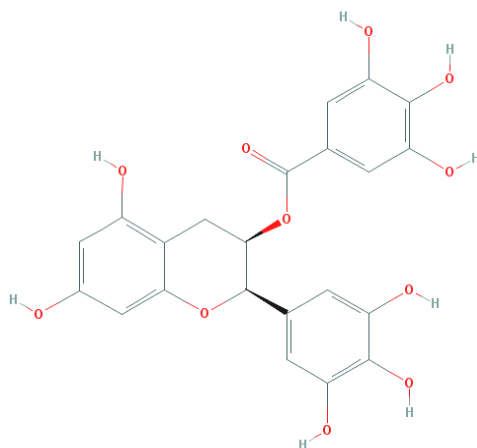
Foram seleccionadas quatro plantas, nomeadamente o chá verde (*Camellia sinensis* L.), o açafrão da Índia (*Curcuma longa* L.), o alho (*Allium sativum* L.) e o visco (*Viscum album* L.) para avaliar a eficácia e a segurança no contexto da prevenção e tratamento do cancro. Estas quatro plantas aparecem frequentemente citadas por diversos autores nos documentos analisados no âmbito do uso da fitoterapia na área do cancro. Apresentam, ainda, um conjunto interessante de vários ensaios que permitem fazer então uma análise global sobre a eficácia e segurança desta prática, incidindo em quatro casos concretos.

##### 4.1. Chá verde

O chá verde, proveniente das folhas de *Camellia sinensis* L. (Imagem 1), é a segunda bebida mais consumida no mundo depois da água. O seu principal componente e mais abundante é epigalo-catequina-3-galato (EGCG) (figura 2), seguindo-se a epigalocatequina (EGC), epicatequina-3-galato e epicatequina (EC), sendo que estes são polifenóis (Bravi, Vecchia, e Turati, 2017). *Camellia sinensis* L. é uma planta monocotiledónea da família *Theaceae* e é um arbusto de folhas perenes, isto é, de longo ciclo de vida, nativa da Índia e China (Jacob, Khan, e Lee, 2017)



**Imagem 1** - Folhas de *Camellia sinensis* L. Fonte: (Mead, 2007).



**Figura 2** - Estrutura química de EGCG. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=65064, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65064> (acedido a 2017-10-06).

A concentração das catequinas e dos restantes constituintes do chá verde varia de acordo com as condições de crescimento da planta, idade das folhas quando são colhidas, o seu processamento e também devido à forma como as infusões são preparadas (Dekant *et al.*, 2017).

O processamento consiste em secar folhas frescas a altas temperaturas, sem que haja fermentação (Guo *et al.*, 2017). Comparando este processo ao do chá preto, obtém-se uma oxidação muito baixa e consequentemente uma melhor preservação dos componentes do chá, nomeadamente as catequinas (Bravi *et al.*, 2017), sendo que no chá verde as mesmas estão presentes em muito maior quantidade, comparativamente ao chá preto (Huang *et al.*, 2016).

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* sustentam a possibilidade de o chá verde apresentar efeitos preventivos contra o desenvolvimento cancerígeno (Bravi *et al.*, 2017) nomeadamente cancro oral, bexiga, esófago, pulmões, mama, estômago e fígado (Xiong *et al.*, 2017).

#### 4.1.1. Estudos observacionais

Em relação ao cancro da próstata, numa meta-análise e revisão sistemática realizada por Guo *et al* (2017) descreve-se que Jian *et al* (2004) conduziram um estudo durante mais de 40 anos na população chinesa que bebia chá verde. Concluíram que o seu consumo reduzia significativamente o risco de desenvolver cancro da próstata. Jain *et al* (1998) (em Vance *et al*, 2014) chegaram à mesma conclusão, com o dado adicional de que são necessárias pelo menos duas chávenas de chá verde por dia para que a redução do risco se verifique (Vance, Su, Fontham, Koo, e Chun, 2014).

Um estudo, conduzido na Holanda, com a duração de cerca de 17 anos e que envolveu aproximadamente 58.000 homens, resultou na identificação de sensivelmente 1150 cancros da próstata em estado avançado. Os autores do estudo concluíram que os homens que bebiam chá em maior quantidade (5 chávenas por dia) tinham um menor risco de desenvolver cancro da próstata, comparativamente com os homens que bebiam 1 chávena por dia ou menos (Geybels, Neuhouwer, e Stanford, 2013).

Kurahashi *et al* (2008) (em Henning *et al*, 2011) conduziram um estudo, durante 11 anos, que avaliou o hábito do consumo de chá verde (infusão de folhas de *C. sinensis*) de 50.000, homens entre os 40 e os 69 anos de idade. O consumo deste chá não demonstrou resultados na prevenção de cancro da próstata localizado no entanto teve resultados significativos na prevenção do cancro da próstata metastizado aquando da ingestão de 5 ou mais chávenas de chá verde por dia comparativamente com a ingestão de 1 ou menos.

O que concerne ao cancro colorrectal, num estudo coorte realizado por Yang *et al* (2007), descrito numa revisão de J. M. Yuan (2013), verificou-se que as mulheres que consumiam 5g ou mais de chá verde por dia, tinham um menor risco de desenvolver cancro colorrectal, comparativamente com as mulheres que não consumiam as 5g de chá diariamente. O mesmo se verificou no sexo masculino, num estudo coorte realizado por Sun *et al* (2007) (J. M. Yuan, 2013).

60 567 homens com idades compreendidas entre os 40-74 anos foram acompanhados, durante cerca de 5 anos, nos quais houve desenvolvimento de 243 tumores colorectais. Constataram que os consumidores não-fumadores regulares de chá

verde (pelo menos 3 vezes por semana, durante 6 meses consecutivos) tinham menor risco de desenvolver cancro colorectal (Yang *et al.*, 2011).

No tocante ao cancro do fígado, de acordo com a revisão de J. M. Yuan (2013), Ui *et al* (2008), realizaram um estudo coorte durante 9 anos que pretendia relacionar a ingestão de chá verde com a incidência de cancro do fígado num grupo de 41.761 participantes. Deste grupo, 247 participantes desenvolveram cancro do fígado, o que levou os autores a concluir que a ingestão de chá verde estava relacionada com a diminuição do risco deste tipo de cancro, acrescentando ainda que esta evidência estava associada com a ingestão de cinco ou mais chávenas de chá verde por dia, comparativamente com uma ou nenhuma. Ni *et al* (2017) efectuaram uma meta-análise com a finalidade de compreender a relação entre o consumo de chá verde e o desenvolvimento de cancro hepático. A equipa concluiu que a incidência do tumor tendia a diminuir com o aumento do número de anos de ingestão de chá verde, sendo que esta redução era significativa nos casos de consumo superior a 20 anos. Acrescentam ainda que este decréscimo aumenta aquando da ingestão de 4 ou mais chávenas de chá verde por dia.

No que diz respeito ao cancro de estômago, Inoue *et al* (2009) (em Yuan, 2013) analisaram 6 estudos coorte com 3500 casos de cancro de estômago. Foi verificada uma relação inversa entre o cancro do estômago e o consumo de chá verde nas mulheres, sendo que as que bebiam mais de 5 chávenas por dia, comparativamente com as que bebiam apenas 1, tinham um risco menor em 20% de desenvolverem a doença. Foi verificado um resultado semelhante por Nechuta *et al* (2012) através de um estudo coorte. Os autores acompanharam 69310 mulheres, não fumadoras e não consumidoras de bebidas alcóolicas. Ao fim de 11 anos, 1255 cancros do sistema digestivo foram registados, sendo que se incluíram cancros do estômago, esófago, colorrectal, fígado, pâncreas e vesícula biliar. Os autores concluíram que as mulheres que consumiam chá verde regularmente (2 a 3 chávenas por dia) tinham um risco menor em 21% de desenvolver cancro, comparativamente com as mulheres que não bebiam chá verde. Os autores ainda afirmam que a redução do risco é tanto maior quanto mais anos se regista a ingestão de chá verde (Nechuta *et al.*, 2012).

Em referência ao cancro do pulmão, Zhong *et al* (2001), citado por J. M. Yuan (2013), verificaram que entre mulheres não-fumadoras que bebiam chá verde regularmente e as que não bebiam, o primeiro grupo demonstrou uma diminuição de 35% de risco de desenvolver cancro, in J. M. Yuan (2013). Foi realizada uma meta-análise por Wang *et al* (2014) sobre o consumo de chá verde e o risco de desenvolver cancro do pulmão. Na meta-análise foram apenas incluídos estudos observacionais, sendo que 26 eram estudos caso-controlo e 12 estudos coorte. No total foram analisados 38 estudos sobre o cancro do pulmão que abrangeram tanto os pacientes como os controlos. No geral, a equipa observou que o consumo de chá verde estava relacionado um menor risco de desenvolver cancro do pulmão (L. Wang, Zhang, Liu, Shen, e Li, 2014).

O cancro da mama é um problema da saúde pública tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento e é líder na causa de morte por cancro no sexo feminino em todo o mundo. Num estudo efectuado por Wu e Butler (2011) (em Lopes *et al*, 2017) em 3315 mulheres asiáticas verificou-se que aquelas que bebiam chá verde todos os dias tinham uma percentagem significativamente menor da densidade mamográfica, comparativamente com as mulheres que não consumiam chá verde. Sendo que a densidade mamográfica é um factor de risco para o desenvolvimento cancerígeno, os autores concluíram que a ingestão de chá verde a longo prazo poderá actuar como protecção contra o cancro da mama (Lopes *et al.*, 2017).

#### **4.1.2. Estudos *in vitro***

As catequinas presentes no chá verde têm demonstrado ser eficientes no bloqueio de alguns dos mecanismos responsáveis pela carcinogénese, nomeadamente aumento da apoptose, supressão da proliferação celular e a inibição da angiogénese (Yuan, 2011). Rathore e Wang conduziram um estudo *in vitro*, em 2012, que consistia em observar o efeito que as catequinas presentes no chá verde teriam na linha celular MCF10A tratada com concentrações picomolares de carcinogénios. Esta linha celular é não-tumorigénica e representa células pré-neoplásicas, podendo dar ou não origem a uma condição maligna. Os autores observaram que as catequinas na concentração de

2.5µg/mL tinham a capacidade de suprimir a carcinogénese celular induzida através de mecanismos como o bloqueio do aumento de espécies reactivas ao oxigénio, bloqueio da proliferação celular e diminuição dos danos no DNA em cada ciclo de exposição da linha celular aos agentes carcinogénicos (Rathore e Wang, 2012).

Muitos outros estudos *in vitro* foram conduzidos em linhas celulares humanas que relacionam a administração de extractos de chá verde, com compostos químicos do mesmo, com a carcinogénese. Os estudos apresentados na revisão sistemática de Fritz *et al* (2013) descrevem linhas celulares de tumores pulmonares humanos, às quais foi administrado tanto EGCG isolada como em complementação com ECG e EC. Estes compostos químicos aparentam ter actividade anti-tumoral, nomeadamente actividade anti-proliferativa e pró-apoptótica, sendo que o extracto que apresenta mais estudos é o que contém a EGCG. Contudo outros ensaios *in vitro*, nomeadamente o de Yang *et al* (2005) e o de Kweon *et al* (2006), não revelaram actividade anti-tumoral dos extractos analisados (Tabela 5).

**Tabela 5** - Estudos *in vitro* sobre o efeito dos compostos do chá verde na carcinogénese pulmonar em várias linhas celulares humanas. Adaptado de (Fritz *et al.*, 2013).

Composto	Resultados	Autores do estudo
EGCG	Actividade anti-proliferativa e pró-apoptótica	Vittal <i>et al</i> (2004)
		Yamauchi <i>et al</i> (2009)
	Actividade anti-proliferativa	Gao <i>et al</i> (2009)
		Shim <i>et al</i> (2010)
		Li <i>et al</i> (2010)
	Actividade pró-apoptótica	Sadava <i>et al</i> (2007)
		Hazgui <i>et al</i> (2008)
	Sem actividade	Yang <i>et al</i> (2005)
		Kweon <i>et al</i> (2006)
EGCG + ECG	Actividade anti-proliferativa e pró-apoptótica	Fujimoto <i>et al</i> (2002)
		Ganguly <i>et al</i> (2005)
	Actividade pró-apoptótica	Manna <i>et al</i> (2009)
EGCG + EC	Actividade anti-proliferativa	Milligan <i>et al</i> (2009)



#### 4.1.3. Estudos *in vivo* em animais

Na revisão de Henning *et al* (2011), estão citados vários estudos efectuados *in vivo*, como é o exemplo de Siddiqui *et al* (2006), Harper *et al* (2008) e Adhami *et al* (2009). Siddiqui *et al* (2006), com o intuito de analisar a concentração de extracto de chá verde necessária para a actividade anti-tumoral, em ratos, contra o desenvolvimento do cancro, verificaram que com a administração de 0.05% de extracto de chá verde, aumentou o número de dias para que o tumor conseguisse crescer, contrariamente ao que aconteceu no caso dos ratos aos quais foi administrado 0.01% de extracto de chá verde. Harper *et al* (2008) tinham o objectivo de determinar se o nível de inibição do crescimento tumoral provocada pelo chá verde tinha relação com o estadio do desenvolvimento do cancro da próstata. Desta forma, administraram água com EGCG a ratos com desenvolvimento tumoral de 12 semanas e a ratos com desenvolvimento tumoral de 28 semanas, tendo verificado diminuição do crescimento tumoral apenas no primeiro caso. Os autores constataram que a actividade anti-cancerígena de EGCG depende do estadio do desenvolvimento tumoral e que apenas ocorre quando o tumor ainda é recente. Adhami *et al* (2009), demonstraram que o tratamento de ratos com cancro da próstata com água juntamente com extracto aquoso de chá verde (que continha 62% de EGCG), foi eficaz apenas quando iniciado antes das 28 semanas de desenvolvimento, o que corrobora o estudo feito por Harper *et al* (2008) (Henning *et al.*, 2011).

Foram conduzidos estudos *in vivo* em animais relativamente ao cancro do esófago. Nesta vertente, Wang *et al* (1995) (em Yuan, 2011), tinham a finalidade de verificar os efeitos anti-tumorais do chá verde quando administrado durante e após a injeção de células cancerígenas em ratos, que decorreu durante 5 semanas. À 39ª semana, 65% dos ratos tinham desenvolvido cancro do esófago, sendo que no grupo que recebeu chá verde como única fonte de líquido durante o ciclo das injeções com as células cancerígenas, a incidência e a multiplicidade do cancro do esófago diminuiu em cerca de 70%. Já quando o chá verde foi fornecido após o período das injeções com células cancerígenas, a incidência e a multiplicidade do papiloma esofágico foi reduzida em apenas 50%. Numa segunda experiência, a equipa aumentou a concentração de células cancerígenas administrada, sendo que o tempo de administração se manteve

igual. À 16ª semana, 82% dos ratos tinham desenvolvido o tumor, sendo que no grupo que recebeu chá verde após o período das injeções, a multiplicidade do mesmo foi reduzida em 55% e o volume em aproximadamente 60% (Yuan, 2011).

Wang *et al* (1992) (em Yuan, 2011), conduziram experiências *in vivo* para testar o efeito do chá verde na carcinogénese do pulmão. A equipa injectou uma única dose células cancerígenas em ratinhos, resultando assim na formação de adenomas pulmonares na maioria dos animais. Foi dado aos mesmos chá verde durante o período em que se administraram essas células carcinogénicas e verificou-se que a incidência do tumor foi reduzida em 20% e a multiplicidade do mesmo em 65%. Num outro grupo de ratos, o chá verde foi fornecido após o período das injeções celulares e até a experiência terminar e, neste caso, verificou-se uma diminuição da incidência em 30% e da multiplicidade em 85% do tumor.

Foram realizados estudos *in vivo* também na vertente do cancro da mama. Kavanagh *et al* (2001) (em Li *et al* 2014), conduziram um estudo em ratos, nos quais a equipa potenciou o desenvolvimento do tumor da mama através da exposição a carcinogénios. Os animais posteriormente foram tratados com extractos de chá verde. Pôde observar-se um aumento do período de latência do tumor e uma diminuição do peso do mesmo, assim como da metastização (Li, Yin, Wang, e Jiang, 2014).

Hirose *et al* (1994) (em Yiannakopoulou, 2014) promoveram o aparecimento de células cancerígenas através de injeções gástricas de agentes carcinogénicos em ratos. Após uma semana, uma parte dos animais começou uma dieta que continha catequinas do chá verde e outra parte mantinha uma dieta normal, ambas durante 35 semanas. No final do estudo, os autores verificaram que a taxa de sobrevivência do grupo que ingeria as catequinas foi de 93.8%, comparativamente com os 33.3% do grupo que mantinha uma dieta normal (Yiannakopoulou, 2014).

#### **4.1.4. Ensaios clínicos**

A revisão de Yuan (2013) refere que Li *et al* (1999) escolheram aleatoriamente 59 pacientes com lesões pré-malignas na mucosa oral e, organizados em dois grupos, fizeram tratamento com chá verde (infusão ingerida oralmente + tratamento tópico) e

com placebo. Após 6 meses, cerca de 40% dos pacientes que foram tratados com chá verde, demonstraram uma redução do tamanho das lesões orais, enquanto que nos pacientes tratados com placebo, apenas 7% demonstraram redução do tamanho das lesões. Similarmente, na revisão de J. M. Yuan (2011) está descrito que Schwartz *et al* (2005) administrou à água de fumadores cerca de 2000 – 2500 mg de extracto de chá verde todos os dias. Estes estão propensos a desenvolver danos oxidativos no DNA oral induzidos por carcinogénios presentes no tabaco. Como tal, durante 4 semanas, foram administrados 5 copos por dia de extracto de chá verde à água que os fumadores bebiam. Durante o tempo do ensaio, foram retiradas semanalmente citologias orais aos fumadores, de modo a medir a progressão dos danos. O estudo demonstrou que durante a administração do extracto, os danos celulares foram diminuídos e o crescimento celular inibido. No final no estudo, os compostos carcinogénicos presentes nas células recolhidas da boca estavam diminuídos em 50%, comparativamente com a medição feita no início do ensaio.

Um ensaio conduzido por Bettuzzi *et al* (2006) (descrito nas revisões de Henning *et al*, 2011 e Greenlee, 2012) concentrou-se em homens entre os 45 e os 75 anos de idade com lesões de neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau. Os 60 participantes foram divididos em dois grupos sendo que um dos grupos recebia cápsulas com 600 mg de extracto de chá verde e outro recebia cápsulas com placebo. A duração do ensaio clínico foi de um ano, sendo que no final apenas um cancro foi diagnosticado no grupo tratado com chá verde, comparativamente com o grupo placebo, onde foram diagnosticados nove indivíduos com cancro (Greenlee, 2012). Assim, 30% dos homens do grupo placebo desenvolveram o tumor e em contrapartida somente 3% do grupo que tomava o extracto desenvolveu o mesmo tumor. Os grupos apesar de já não fazerem parte no ensaio clínico, foram acompanhados por mais 2 anos, restando apenas 9 participantes do grupo placebo e 13 participantes do grupo do extracto de chá verde, apesar disso os números ainda eram suficientes para uma análise estatística. Dois homens do grupo placebo desenvolveram cancro da próstata, contrariamente a um do grupo do extracto. Com estes resultados, os investigadores concluíram que mesmo após a suspensão do tratamento com chá verde, o grupo que foi tratado com o extracto do mesmo obteve uma redução de praticamente 80% no diagnóstico de cancro da próstata em comparação com o grupo placebo (Henning *et al.*, 2011).

Shannon *et al* (2017) realizaram um estudo para verificar se o chá verde, adicionado ou não a óleo de peixe, teria alguma influência na prevenção do cancro da próstata em doentes com neoplasia prostática intraepitelial. No total participaram 85 sujeitos, sendo que foram divididos em 4 grupos. No final, os autores verificaram que no grupo que estava a tomar placebo de chá verde juntamente com óleo de peixe, 21% dos participantes desenvolveram cancro da próstata e no grupo que estava a tomar extracto de chá verde com placebo de óleo de peixe, apenas 3% tiveram desenvolvimento cancerígeno (Shannon, 2017).

Guo *et al* (2017), com o objectivo de definir a dose de chá verde necessária para reduzir o risco de desenvolver cancro da próstata, realizaram uma meta-análise e revisão sistemática, nas quais foram incluídos sete estudos observacionais e três ensaios randomizados controlados. Os autores, após análise estatística, concluíram que um elevado consumo do mesmo (7 chávenas por dia ou mais), reduzia significativamente o risco.

Segundo a revisão de Lopes *et al* (2017), num ensaio clínico de Zhang *et al* (2012) com pacientes com cancro da mama a fazer radioterapia e suplementados com EGCG, verificou-se que o polifenol e os seus metabolitos potenciavam o efeito da radioterapia, através de mecanismos aditivos ou de sinergia.

O chá verde aparenta reduzir os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia que podem ser no contexto do sistema gastrointestinal, dos parâmetros hematológicos, do sistema imunitário, da dermatite induzida por radioterapia, da nefrotoxicidade, da cardiotoxicidade, da ototoxicidade e da disfunção das glândulas salivares. Em relação ao sistema gastrointestinal, a EGCG demonstra reduzir o dano oxidativo e a inflamação provocados por quimio/radioterapia no intestino delgado. Estas terapias também estão relacionadas com a diminuição da contagem das células sanguíneas, que leva à anemia, entre outras enfermidades, e imuno e mielossupressão, que levam ao aumento do risco de infecções e mortalidade. O chá verde apresenta um efeito protector contra estas mudanças fisiológicas. Verifica-se também a diminuição do desenvolvimento da dermatite induzida por radioterapia, assim como da nefro, cardio (cardiomiopatia) e ototoxicidade (perda de audição) que são provocadas por danos oxidativos e actividade inflamatória induzidos por quimioterápicos. Verifica-se, ainda, a diminuição dos danos

nas glândulas submandibulares que são provocados por radioterapia (Lecumberri, Dupertuis, Miralbell, e Pichard, 2013).

Além dos ensaios clínicos mencionados, outros promissores estão a ser realizados para o tratamento de tumores da mama, colorrectal e pulmão, quer com cápsulas de chá verde, quer com administração directa de EGCG, contudo ainda não apresentam resultados (Tabela 6).

**Tabela 6** - Alguns dos ensaios clínicos a decorrer sobre a atividade do chá verde e seus compostos na tumorigénese. Fonte: Clinicaltrials.gov.

Tumor	Intervenções	Data prevista para o fim do estudo	Referência do ensaio
<b>Mama</b>	3 Cápsulas de chá verde por dia durante 3 semanas	2017, Dezembro 14	(Wu, 2009)
<b>Colorrectal</b>	450mg de EGCG 2 vezes por dia durante 1 ano	2019, Novembro	(Sukeshi Patel, 2016)
<b>Pulmão de pequenas células</b>	EGCG 2 vezes por dia durante 24 semanas	2020, Agosto	(Sun, 2011)

#### 4.1.5. Modos de acção

Muitos mecanismos de acção para a prevenção e tratamento do cancro com chá verde foram propostos com base em estudos *in vitro* em vários tipos de culturas celulares e *in vivo*. Esses estudos demonstraram a ocorrência de modulação da transdução do sinal e das vias metabólicas devida à EGCG. As alterações celulares mais observadas são o aumento da apoptose, a supressão da proliferação celular e a inibição da angiogénese, sendo que a actividade inibitória do chá verde é diferente conforme o órgão considerado e o tipo de tumor (J. Yuan, 2011).

O chá verde também apresenta um elevado poder anti-oxidante, que inibe o crescimento e a evolução de células cancerígenas, confirmado por diversos estudos *in vivo*. Ensaio clínicos descritos na revisão de Yuan (2011) realizados por autores como Schwartz *et al* (2005) e Hakim *et al* (2003) demonstram igualmente as propriedades antioxidativas dos extractos de chá verde e o seu potencial como produtos anti-tumorais.

O factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) estimula o início da angiogénese, o que por sua vez disponibiliza nutrientes necessários para o crescimento tumoral. Vários estudos realizados *in vivo* demonstraram a capacidade de o chá verde diminuir a expressão do factor de crescimento endotelial vascular, inibindo assim a angiogénese e consequentemente o crescimento tumoral (J. Yuan, 2011).

Segundo Rosenzweig *et al* (2010), os factores de crescimento semelhantes à insulina tipo 1 (IGF-1) e tipo 2 (IGF-2) e as suas proteínas de ligação (IGFBP) são importantes para o crescimento celular, diferenciação, sobrevivência, transformação e metastização tumoral, sendo assim alvos no combate ao seu desenvolvimento. McLarty *et al* (2009) conduziram um ensaio clínico onde se administraram extractos de chá verde a 25 homens e que, consequentemente, se confirmou a diminuição de IGF-1 e o rácio de IGF-1 para IGFBP, contribuindo assim para a diminuição do desenvolvimento tumoral (em Henning *et al*, 2011).

A inflamação é um risco *major* para o desenvolvimento do cancro da próstata, sendo que estudos observacionais demonstram que há um risco aumentado de um homem vir a desenvolver esse tipo de cancro se já tem historia prévia de prostatite (Palapattu *et al.*, 2005). A expressão da COX-2 e de NFkB está bastante aumentada em homens com adenocarcinoma da próstata, comparativamente a homens com tecido prostático saudável (Hsu, Bray, e Ho, 2010). O NFkB tem a capacidade de activar os genes associados com a proliferação celular, angiogénese, metastatização e ainda com a supressão da apoptose. Para além destes efeitos, NFkB aumenta também os sinais inflamatórios, incluindo a expressão da COX-2 e citocinas pró-inflamatórias. A concentração de TNF- $\alpha$ , indutor de NFkB, é reduzida quando se administra EGCG, diminuído assim todos os processos pró-tumorais provocados por NFkB (Henning *et al.*, 2011)

#### 4.1.6. Segurança

##### 4.1.6.1. Efeitos adversos

Islami *et al* (2009) (em J. Yuan, 2011), defendem que a ingestão de chá verde quente poderá provocar cancro gástrico e do esófago a longo prazo. Porém segundo a revisão sistemática e meta-análise de Liu *et al* (2016), Ren *et al* (2010) conduziram um estudo coorte que comprovou não haver associação entre o risco de desenvolver cancro com a ingestão de chá verde, tanto quente como frio (Liu *et al.*, 2016).

O consumo diário durante 5 anos de infusão de chá verde, feita a partir de 65g/L de folhas de *Camellia sinensis* L., poderá causar problemas gastrointestinais tendo como exemplo irritação gástrica e obstipação, decréscimo do apetite, aumento dos batimentos cardíacos, insónias, hiperactividade, hipertensão e nervosismo. Para além destes sintomas, pode-se observar dor de cabeça e palpitações devidos a uma elevada ingestão de chá verde (Senger, Schwanke, e Gottlieb, 2010). Mendes *et al* (2010) ainda descrevem que o chá verde pode provocar irritabilidade e ansiedade.

##### 4.1.6.2. Interações e Toxicidade

Em referência às interações entre o chá verde e os quimioterápicos, há evidências de que os polifenóis do mesmo poderão inibir o efeito terapêutico do bortezomib assim como inibir o transporte do irinotecano e do seu metabolito através da eliminação biliar. Esta inibição do transporte aumentará o tempo de semi-vida do irinotecano e respectivo metabolito, que poderá originar níveis tóxicos dos mesmos. Também poderá aumentar a biodisponibilidade do tamoxifeno e assim consecutivamente a sua eficácia (Ben-Arye *et al.*, 2016). Este dado é consolidado por um estudo feito por Sakata *et al* (2011) (em Yiannakopoulou, 2014), que refere o tratamento de ratinhos, com lesões pré-neoplásicas, com EGCG e tamoxifeno, tomados tanto separadamente como juntamente. Os autores observaram que no grupo que recebeu tamoxifeno + EGCG, nenhum ratinho desenvolveu tumor, o que não se observou nos grupos que receberam os dois compostos isolados. Ainda em relação ao tamoxifeno, na revisão de Lopes *et al* (2017) está referenciado que EGCG induz quimiossensibilização em células cancerígenas mamárias

resistentes ao mesmo. Para além destes quimioterápicos, o chá verde ainda poderá aumentar a sensibilização das células cancerígenas prostáticas ao docetaxel (P. Wang, Henning, Heber, e Vadgama, 2015). Na revisão de Fritz *et al* (2013) estão descritos dois estudos, um *in vitro* e outro *in vivo*, que demonstraram que EGCG em combinação com erlotinib, apresenta a capacidade de aumentar o efeito deste quimioterápico. O mesmo verificou Liu *et al* (2001) na mesma revisão através de um estudo *in vitro* mas com o fármaco Dacarbazina.

Apesar de EGCG ter propriedades anti-oxidantes, também poderá apresentar actividade pró-oxidante, o que poderá levar a toxicidade hepática se forem ingeridas doses demasiado elevadas. Para além da toxicidade, foi observado também que o chá verde poderá causar hepatite, segundo Bravi *et al* (2017). No entanto os autores afirmam que não há aumento significativo do risco de cancro com o consumo de chá verde, facto que é corroborado por Ni *et al* (2017) que afirmam que há uma relação inversa entre a incidência do cancro do fígado e o consumo de chá verde, recomendando, no entanto, que o consumo de chá verde em pessoas com patologias do fígado como a hepatite deve ser moderado.

De acordo com a Food and Drug Administration, o consumo de EGCG não poderá exceder os 400 mg por dia. Estudos farmacocinéticos indicam que esta ingestão para ser segura, não poderá ultrapassar, em média, as 16 chávenas de chá verde por dia (Guo *et al.*, 2017). Já Ni *et al* (2017) afirmam que a partir de, sensivelmente, 10 chávenas, o chá verde poderá apresentar efeitos tóxicos no Homem, nomeadamente efeitos pró-oxidativos.

#### **4.1.7. Formas de utilização e aplicação**

Quase todos os fitoterápicos, nomeadamente o chá verde, são administrados oralmente pois o microbioma entérico tem um papel bastante importante na transformação do produto ingerido em seus metabolitos. No caso do chá verde, este pode ser ingerido em forma de infusão (C.-Z. Wang, Zhang, Anderson, e Yuan, 2014).

Foi realizado um estudo em Portugal, onde o mercado do chá verde está em crescimento, para verificar a composição química de nove marcas seleccionadas do



mesmo que englobam tanto o chá verde em saquetas como as folhas secas de *Camellia sinensis* L. As amostras de chá verde analisadas foram compradas em supermercados e ervanárias e fez-se uma infusão para cada uma delas. Os autores verificaram que a composição dos principais compostos activos do chá verde variava bastante conforme a marca analisada, tendo por exemplo, a EGCG que se encontrava entre 117 – 442 mg/L, a EGC entre 16.9 – 150 mg/L e EC entre 25 – 81 mg/L, o que revela a importância da padronização das moléculas activas nos produtos fitoterápicos (Reto, Figueira, Filipe, e Almeida, 2007).

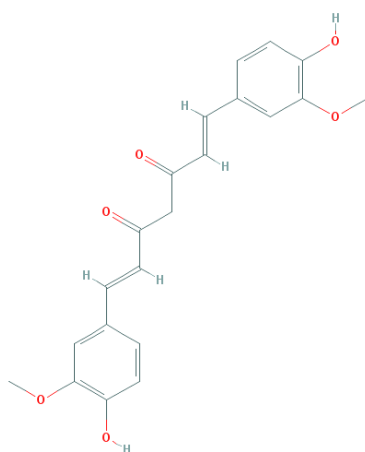
No mercado encontram-se à venda produtos com base em chá verde, sendo que nos Estados Unidos da América são denominados nutracêuticos. Estes produtos são bebidas à base de extracto de chá verde, vendidas já prontas para consumo imediato e também extracto de chá verde seco em cápsulas (Dekant *et al.*, 2017). No seguimento do contexto e para verificar o panorama dos produtos de chá verde existentes para venda na farmácia comunitária em Portugal, acedeu-se à plataforma das Farmácias Portuguesas, que apresenta um leque de produtos disponíveis. Pôde observar-se que os produtos à base chá verde estão disponíveis para o consumidor em diferentes formas, nomeadamente cápsulas, comprimidos, folhas para infusão, ampolas para diluição, carteiras com pó e bebidas para diluição.

#### 4.2. Açafrão da Índia

O açafrão da Índia (*Curcuma longa* L.) (Imagem 2) é uma especiaria de pigmentação alaranjada, muito utilizada em todo o mundo mas principalmente na cozinha asiática (Gibson-Moore e Spiro, 2017). Não é apenas na cozinha que *C. longa* é utilizada pois há registos de ser empregue na medicina Chinesa e Indiana há séculos, sendo que nos últimos anos tem ganho destaque nos estudos científicos, especialmente nos estudos para o tratamento cancerígeno (Unlu, Nayir, Kalenderoglu, Kirca, e Ozdogan, 2016). Este tem mais de 300 compostos bioactivos identificados (Gibson-Moore e Spiro, 2017), no entanto a curcumina (Figura 3), que é um pigmento polifenólico (Unlu *et al.*, 2016), é o composto principal e o mais estudado (Mehta, Patel, e Sadikot, 2014).



**Imagem 2** - Planta da *Curcuma longa* L., o seu rizoma seco e em pó. Fonte: (Mandal, 2016).



**Figura 3** - Estrutura química da curcumina. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=969516, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516> (acedido a 2017-10-04).

A *C. longa* é da família *Zingiberaceae*, é uma planta perene e é monocotiledónea. Cresce em áreas tropicais como o Hawai, Porto Rico e Índia. A parte mais comumente utilizada é o rizoma (Food and Drug Administration, 2014).

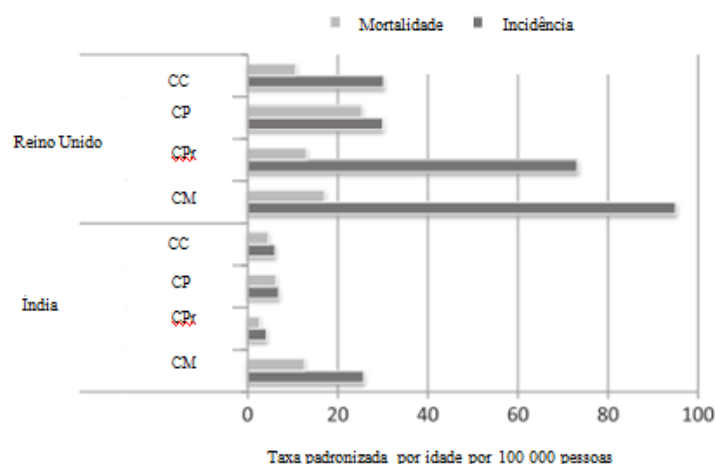
O açafrão da índia é tradicionalmente utilizado na Nigéria e na Índia para o tratamento de todos os tipos de cancro, sendo que os nomes locais do mesmo são Atale funfun e Haldi, respectivamente. As populações destes dois países secam os frutos e posteriormente moem com outras ervas. A essa mistura adicionam mel e tomam oralmente (Tariq *et al.*, 2017).

#### 4.2.1. Estudos observacionais

Estudos observacionais que demonstrem a associação entre o consumo de açafrão da Índia e a prevenção cancerígena estão claramente em falta, tendo sido encontrado limitado registo de estudos coorte, caso-controlo, entre outros.

O açafrão da Índia é bastante utilizado na cozinha indiana, fazendo parte de pratos tradicionais deste país (Hutchins-Wolfbrandt e Mistry, 2011). A ingestão desta especiaria na Índia é bastante elevada (22 a 29 gramas por mês), comparativamente com a Inglaterra, em que se sabe que a ingestão é bastante inferior, não ultrapassando os 2.1 gramas por mês (Gibson-Moore e Spiro, 2017). De acordo com a “International Agency for Research on Cancer” (em Gibson-Moore e Spiro, 2017), uma elevada ingestão de açafrão da Índia e uma baixa incidência cancerígena na Índia, quando comparada com a Inglaterra, dos quatro tumores mais frequentes (Gráfico 2), levanta a questão de que se poderá existir alguma associação preventiva entre o consumo de *C. longa* e o desenvolvimento cancerígeno. Como se pode observar no gráfico 2, a taxa da incidência e, consequentemente, a mortalidade do cancro colorrectal, cancro do pulmão, cancro da próstata e cancro da mama, é bastante inferior na Índia, onde a quantidade de ingestão de açafrão da Índia é exorbitante, em comparação com a Inglaterra.

**Gráfico 2** - Taxas de incidência e mortalidade por idade dos quatro cancros mais frequentes em ambos os sexos na Índia e na Inglaterra em 2012. Fonte: (Gibson-Moore e Spiro, 2017).



Legenda: CC, cancro colorrectal; CP, cancro do pulmão; CPx, cancro da próstata; CM, cancro da mama

Foi calculada pela “International Agency for Research on Cancer”, em 2012, a taxa de incidência no mundo de todos os tipos de cancro, excluindo o cancro da pele que não é considerado melanoma, por idade, em ambos os sexos. Verificou-se que a taxa de incidência cancerígena na Índia foi de 94,0 e na Inglaterra de 272,9 (World Health Organization - International Agency for research on Cancer, 2015). Neste contexto, foi calculada a taxa de mortalidade ( nº. de mortos por ano no país) devido ao cancro, em 2014, por 100.000 indivíduos na maioria dos países do mundo, sendo que os dados foram fornecidos pela WHO, 2014. Na Índia esta taxa foi de 70,23, comparativamente com a Inglaterra que apresenta uma taxa de 140,07 (World Life Expectancy, 2014).

Os dados apresentados sugerem que o açafrão da Índia poderá apresentar efeitos quimiopreventivos para o desenvolvimento cancerígeno, devido ao seu elevado consumo na Índia e baixa incidência tumoral neste país. São necessários estudos observacionais nesta vertente para verificar que incidência tumoral da Índia se deve, efectivamente, ao consumo do açafrão da Índia e não devido ao consumo de outra especiaria ou alimento diferentes.

#### **4.2.2. Estudos *in vitro***

No artigo de revisão de Unlu *et al* (2016), vêm descritos os estudos *in vitro* sobre a actividade da curcumina de Aggarwal *et al* (2005), Chang *et al* (2010), Sun *et al* (2012) e Killian *et al* (2012). Aggarwal *et al* (2005) recorreram a um modelo de células cancerígenas mamárias com o objectivo de verificar o efeito da administração da curcumina, comprovando que esta diminuiu a metastização do tumor mamário para os pulmões. Chang *et al* (2010) verificaram que ao administrar curcumina a uma linha celular de cancro oral, esta aumentava a expressão de C/EBPalpha e IGFBP-5, que são fundamentais para a supressão da carcinogénese. O estudo que Sun *et al* (2012) tinha o objectivo de compreender o efeito da curcumina num tipo de cancro da mama (“triple negative breast cancer” – TNBC). Utilizaram linhas de culturas celulares TNBC às quais forneceram curcumina em diferentes concentrações, sendo que apenas se obteve inibição do crescimento celular com a concentração superior a 30 µmol/ml. O que se julga estar por trás deste resultado é a inibição do receptor epidérmico do factor de

crescimento. O estudo de Killian *et al* (2012), descreve o potencial anti-metastático da curcumina pois verificaram que esta tem a capacidade de reduzir a expressão de CXCL1 e CXCL2 – factores importantes para que ocorra a metastização.

Numa linha celular humana de cancro do pulmão de células pequenas, foi verificado que ao administrar curcumina, a expressão de Bcl-2 e Bcl-xL (genes anti-apoptóticos) diminuía e a expressão de Bax (gene pró-apoptótico) aumentava, levando à indução da apoptose das células cancerígenas e ao aumento intracelular dos níveis das espécies reactivas ao oxigénio (ROS) nas mesmas (Zheng *et al.*, 2016).

#### **4.2.3. Estudos *in vivo* em animais**

Para além dos estudos *in vitro*, a curcumina tem demonstrado potencial para a prevenção e tratamento do cancro também em estudos *in vivo* em cancros como o oral, esofágico, pulmonar, estomacal, hepático, da mama, da pele e do cólon (Gibson-Moore e Spiro, 2017). Esta tem demonstrado capacidade de suprimir tanto a iniciação como o crescimento tumoral (Srinivasan, 2017). Os estudos *in vivo* em animais normalmente recorrem a modelos carcinogénicos em roedores, nos quais os tumores são induzidos e é testado se a curcumina ou os seus metabolitos activos participam na diminuição da incidência tumoral (Gibson-Moore e Spiro, 2017).

O estudo de Chuang *et al* (2000) (em Gibson-Moore e Spiro, 2017) refere que a equipa injectou células tumorais hepáticas em ratinhos e a uma parte desses mesmos ratinhos foi fornecida uma dieta com 300 mg/kg/dia de curcumina durante 42 semanas, sendo que o peso médio dos ratinhos era de 30g. No final da experiência, verificou-se uma redução de 81% no número de tumores encontrados e de 62% na incidência tumoral, em comparação com o grupo controlo.

Outro estudo conduzido por Ushida *et al* (2000) (em Unlu *et al*, 2016), recorreu a um grupo de ratinhos, em que parte dos mesmos foram alimentados com curcumina e, posteriormente, todo o grupo foi injectado com um agente carcinogénico para o cancro esofágico. O resultado da experiência consistiu em analisar a presença do biomarcador da proliferação celular, bromodesoxiuridina, que se encontrava presente em muito menor quantidade nos ratinhos alimentados com curcumina.

Foi realizado um estudo num grupo de ratinhos sem timo, aos quais foram injectados, subcutaneamente, compostos carcinogénicos que provocam a iniciação do cancro cervical. Posteriormente, um grupo de ratinhos foi alimentado durante um mês com placebo ou outros com curcumina nas quantidades de 500, 1000 ou 1500 mg/kg/dia todos os dias. O objectivo foi verificar o efeito da curcumina na progressão e angiogénese tumoral e na expressão de VEGF, COX-2 e EGFR. No final do ensaio, os autores verificaram que a curcumina, nas quantidades de 1000 e de 1500 mg/kg/dia, tinha a capacidade de retardar o crescimento tumoral, comparativamente com o grupo tratado com placebo. Também verificaram que com 1000 e 1500 mg/kg/dia de curcumina, a expressão de VEGF, COX-2 e EGFR, factores necessários para o desenvolvimento do tumor, estava diminuída. Desta forma, os autores concluíram que a curcumina poderá ter um papel no tratamento do cancro cervical nos humanos, no entanto mais estudos são necessários (Yoysungnoen-Chintana, Bhattachakosol, e Patumraj, 2014).

Srinivasan (2017) efectuou uma revisão de vários estudos *in vivo*, baseados na administração de açafrão da índia, seu extracto ou curcumina, têm demonstrado eficácia na prevenção do cancro oral, do cólon, da mama, da pele e do estômago induzidos por agentes carcinogénicos em modelos animais de rato, ratinho e hamster. Nos estudos resumidos na Tabela 7, as substâncias são introduzidas na dieta ou aplicadas topicamente e os resultados variam entre inibição tumoral e redução da incidência.

**Tabela 7** - Estudos *in vivo* em animais que foram submetidos a agentes carcinogénicos e tratados posteriormente com açafrão da índia, seu extracto ou curcumina. Adaptado de (Srinivasan, 2017).

Animal	Cancro	Aplicação	Resultados
<b>Rato</b>	Cólon	Introdução de curcumina na dieta	Inibição tumoral
	Oral		
<b>Hamster</b>	Oral		
<b>Ratinho</b>	Estômago		Redução da incidência
	Leucemia		
	Pele	Aplicação tópica de extracto de açafrão da índia	Inibição tumoral

#### 4.2.4. Ensaios clínicos

Diversos ensaios clínicos têm sido realizados para testar a eficácia do açafrão da índia e seus constituintes na prevenção e tratamento cancerígeno, já que têm demonstrado efeitos positivos na quimioprevenção (Rahmani, Al Zohairy, Aly, e Khan, 2014).

Num ensaio que envolveu fumadores crónicos e não-fumadores, com o objectivo de observar o efeito anti-mutagénico do açafrão da índia, concluiu-se que a ingestão de 1,5 g/dia desta planta, durante 30 dias, reduzira significativamente a excreção urinária de agentes mutagénicos derivados do tabaco nos fumadores, comparativamente com o grupo controlo. Após os 30 dias, deixou de se verificar mudanças na excreção urinária dos mesmos agentes mutagénicos (Rahmani *et al.*, 2014).

Na revisão de Unlu *et al* (2016), vêm referenciados ensaios clínicos sobre o efeito da curcumina, levados a cabo por Epelbaum *et al* (2010), Carroll *et al* (2011), He *et al* (2011) e Thomas *et al* (2014). No ensaio, de fase II, de Epelbaum *et al* (2010), participaram 25 doentes com cancro pancreático avançado aos quais foram fornecidas 8 g/dia de curcumina. Os resultados obtidos demonstraram que num dos doentes a doença se manteve estável por um período superior a 18 meses e noutro doente o tumor teve uma regressão de 73%. Infelizmente, nos restantes 23 pacientes não se obtiveram resultados positivos. O ensaio de Carroll *et al* (2011) envolveu 44 pacientes com lesões cancerígenas no cólon, aos quais foram administrados diariamente 4g de curcumina, tendo após 30 dias, os autores verificado uma diminuição de 40% no número das lesões. O ensaio realizado por He *et al* (2011) em 126 pacientes com cancro colorrectal demonstrou que a ingestão de curcumina melhorava a saúde geral dos pacientes oncológicos, por exemplo diminuindo a perda de peso e aumentando a apoptose das células cancerígenas. Em relação ao cancro prostático, Thomas *et al* (2014) recorreu a 199 homens com este tipo de tumor e a uma parte do grupo forneceu curcumina. Verificaram que no grupo que recebeu a suplementação, os níveis de um marcador tumoral do cancro da próstata (PSA) aumentaram apenas em 15%, enquanto que no grupo que não recebeu suplementação, os níveis de PSA aumentaram até 79%.

O uso de curcumina não mostra ser benéfico apenas no tratamento do cancro mas também na redução de efeitos adversos causados pela radioterapia.

Como exemplo tem-se que o uso de um creme contendo curcumina em pacientes com cancro da cabeça e do pescoço a fazer radioterapia, tem o poder de prevenir o desenvolvimento da dermatite provocada pelo tratamento, como foi verificado por Palatty *et al* (2014) (em Unlu *et al*, 2016). O mesmo se verificou também em doentes com cancro da mama a fazer radioterapia que começaram a tomar 6g de curcumina oralmente, nos quais a gravidade da radiodermatite diminuiu, segundo Ryan *et al* (2013) (em Zheng *et al*, 2016).

Actualmente estão em curso diversos ensaios clínicos para verificar o efeito da curcumina tanto no tratamento como na prevenção do desenvolvimento cancerígeno, sendo que na pesquisa efectuada no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), foram encontrados três ensaios a decorrer. Na tabela 8 estão apresentados esses ensaios, cujos objectivos são verificar o efeito da curcumina na prevenção do desenvolvimento cancerígeno em lesões cervicais pré-cancerígenas, prevenção do desenvolvimento cancerígeno em mulheres com alto risco de desenvolver cancro da mama e no tratamento do cancro cervical já diagnosticado. Em todos os casos, a curcumina é administrada oralmente.

**Tabela 8** - Alguns dos ensaios clínicos a decorrer sobre as capacidades da curcumina na prevenção do cancro da mama e cervical e tratamento do cancro cervical. Fonte: [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov).

Tumor	Intervenções	Data prevista para o fim do estudo	Referência do ensaio
<b>Cervical</b>	500mg de curcumina, 2x/dia/3 meses	2017, Janeiro	(Matthews, 2015)
<b>Alto risco de cancro da mama</b>	50 ou 100mg de curcumina, 2x/dia/3 meses	2017, Outubro	(Yee, 2013)
<b>Lesões cervicais pré-cancerígenas</b>	Cápsula com 2g de curcumina e cápsula placebo introduzidas na vagina 1xdia/12 semanas	2021, Agosto	(Flowers, 2016)



#### 4.2.5. Mecanismo de acção

A curcumina tem demonstrado potencial em estudos *in vitro*, *in vivo* e em ensaios clínicos para inibir o desenvolvimento cancerígeno e a sua progressão. Têm sido identificados diversos mecanismos de acção que, em combinação, têm então a capacidade de combater o cancro. Estes mecanismos de acção baseiam-se na actividade antioxidante, na inibição de enzimas pró-inflamatórias, na actividade anti-angiogénica e consequente inibição da invasão tumoral (Gibson-Moore e Spiro, 2017), e, ainda, na inibição da proliferação tumoral, na diminuição da adesão tumoral a células endoteliais e na indução da apoptose (Mandal, 2016).

As espécies reactivas ao oxigénio (ROS) são radicais livres altamente reactivos que causam danos nas células (Hutchins-Wolfbrandt e Mistry, 2011). A óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) é uma enzima que gera grandes quantidades de óxido nítrico, que por sua vez tem efeitos oxidativos contra compostos nocivos. No entanto, o óxido nítrico gerado, pode reagir com radicais superóxido e ser bastante tóxico para as células saudáveis. Foi demonstrado que a curcumina diminui a actividade da iNOS, reduzindo assim a quantidade de ROS formada (Wilken, Veena, Wang, e Srivatsan, 2011).

Actualmente sabe-se que a inflamação está por trás do desenvolvimento de várias patologias, nomeadamente o cancro. Foi verificado que a curcumina tem a capacidade de agir como agente anti-inflamatório, através da inibição das enzimas COX-2, LOX e factor de transcrição NFkb, que são agentes pró-inflamatórios (Hutchins-Wolfbrandt e Mistry, 2011).

A angiogénese tem uma função importante no crescimento tumoral, pois este é potenciado através de vários factores angiogénicos, como o VEGF. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que curcumina tem a capacidade de inibir a expressão deste factor, assim como o seu receptor em vários tipos de cancro (Rahmani *et al.*, 2014).

Sendo a apoptose um dos pré requisitos para manter a actividade normal do nosso organismo, ao ocorrer alguma mudança neste processo a sobrevivência celular aumenta, assim como poderá aumentar o desenvolvimento e progressão tumoral. A curcumina tem a capacidade de induzir a expressão de diferentes genes pró-apoptóticos e inibir a expressão de genes anti-apoptóticos e, assim, regular este processo.

Vários estudos demonstram a apoptose, induzida pela curcumina, em tumores como o do cólon, estômago, pele, mama e próstata (Rahmani *et al.*, 2014). A apoptose é promovida pelos genes supressores de tumor, sendo que o principal é o p53 e este é responsável pela transcrição e transdução de proteínas, que consequentemente activam certos genes, que através de uma cascata de reacções inibem a formação cancerígena e sua progressão. O gene p53 quando mutado, não consegue realizar correctamente as suas funções, fazendo com que as células se dividam incontrolavelmente e formem tumores. A curcumina actua no gene p53 mutado inibindo a sua expressão (Mehta *et al.*, 2014).

A expressão do factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1, IGF-1, tem sido bastante associada com o risco de desenvolvimento de vários tumores, sendo que a sua inibição tem sido alvo de estratégias anti-cancerígenas. No cancro da pele induzido em ratos, a curcumina mostrou-se eficiente na inibição desta proteína e consequentemente da sua actividade tumorogénica (Srinivasan, 2017).

Está descrito também o poder anti-metastático da curcumina, que é alcançado através da inibição de factores de transcrição e suas vias de sinalização, das citocinas inflamatórias, das proteases, das proteínas quinase, da regulação de miRNA e das proteínas do choque térmico (Srinivasan, 2017).

#### **4.2.6. Segurança**

##### **4.2.6.1. Efeitos adversos**

Evidências epidemiológicas mostram que a ingestão de curcumina é segura e que a incidência de vários tipos de cancro é baixa em populações que consomem cerca de 100-200 mg por dia, por longos períodos de tempo (Mehta *et al.*, 2014). De acordo com Unlu *et al* (2016), não há registo de nenhum efeito adverso grave, apenas existem descritos efeitos adversos reversíveis como por exemplo dermatite alérgica. No entanto, foi conduzido um estudo em ratos machos, aos quais se administrou durante 56 dias 600mg de *C. longa*, sendo que no final, a examinação histológica determinou que os ratos apresentavam alterações degenerativas não uniformes nos túbulos seminíferos.

Estas alterações consistiam na redução do seu diâmetro, folga do epitélio germinal e mistura de espermátides de diferentes estádios da espermatogénese. Os espermatozóides demonstravam diminuição da motilidade, da viabilidade, da morfologia e do seu número. Nos que receberam curcumina também houve reduções na testosterona sérica, fertilidade e tamanho da ninhada após acasalamento (Food and Drug Administration, 2014).

#### 4.2.6.2. Interacções e toxicidade

O açafrão da Índia poderá provocar inibição enzimática da CYP3A4, podendo, em consequência, aumentar a toxicidade do etoposido, paclitaxel, vinblastina e vincristina (Ben-Arye *et al.*, 2016). No entanto, contrariamente, Sreekanth *et al* (2011) (em Unlu *et al*, 2016) realizaram um estudo *in vitro* e, verificaram que a curcumina potencia a eficácia do paclitaxel em células cancerígenas cervicais e, ainda, aumenta a sensibilidade à radioterapia em casos de linfoma.

A curcumina inverte a resistência à cisplatina em células cancerígenas do pulmão que são resistentes a este fármaco (Ben-Arye *et al.*, 2016), assim como aumenta a eficácia deste quimioterápico em células cancerígenas do ovário (Unlu *et al.*, 2016). Similarmente, defende-se que a curcumina aumenta, *in vitro*, a sensibilidade ao 5-fluorouracilo em culturas de células cancerígenas colorrectais, verificado em estudos realizados por Shakibaei *et al* (2013;2014) (em Unlu *et al*, 2016) e também que protege as células saudáveis da toxicidade do quimioterápico. Esta protecção aumenta a eficácia de 5-fluorouracilo nas células cancerígenas pois torna-se possível administrar uma dose maior ou prolongar o tempo de tratamento (Srinivasan, 2017).

Foi demonstrada a sinergia entre curcumina e vinorelbina, que é utilizada para inibir o crescimento de células cancerígenas pulmonares. Quando o quimioterápico foi administrado isoladamente, verificou-se 38% de apoptose nestas células, já quando a vinorelbina foi administrada juntamente com a curcumina, a percentagem de apoptose cresceu até aos 61.3%. Contudo, a curcumina não apresenta sinergia apenas com vinorelbina, o mesmo se verificou com outros quimioterápicos como a oxaliplatina e o dasatinib. A oxaliplatina quando tomada em conjunto com a curcumina apresenta um

aumento da inibição do crescimento das células cancerígenas no cancro colorrectal e o dasatinib, também juntamente com a curcumina, causa uma redução das células cancerígenas do cólon resistentes à quimioterapia (Unlu *et al.*, 2016).

O Observatório de Interações Planta-Medicamento da Universidade de Coimbra, refere estudos de interações entre o açafrão da índia e quimioterápicos, como é o exemplo do estudo levado a cabo por Chen *et al* (2010). O autor demonstrou que a curcumina tem a capacidade de inibir a CYP1A2, sendo esta enzima responsável pela metabolização de dacarbazina e erlotinib. Quando é inibida, os fármacos não são metabolizados e podem atingir níveis tóxicos (Observatório de Interações Planta-Medicamento, 2017).

Lopes *et al* (2017) descrevem a segura associação entre a curcumina e o docetaxel em pacientes com cancro da mama em estado avançado e com metástases. Foi observado ainda que a combinação dos dois provocava uma resposta terapêutica superior em comparação com a administração de docetaxel em monoterapia.

O açafrão da índia é muito consumido mundialmente, sendo por isso necessário analisar a sua toxicidade e definir a dose letal. Para tal foram realizados vários estudos em modelos animais que estão referenciados na revisão de Rahmani *et al* (2014). Os autores concluíram que não foi observada toxicidade significativa do açafrão da índia e seus constituintes em variadas doses. Apesar de a curcumina ser considerada segura, não-tóxica e quimioprotectora, um estudo encaminhado por Dance-Barnes *et al* (2009) referido na revisão de Hutchins-Wolfbrandt e Mistry (2011) revela dados contraditórios. Vários ratos transgénicos que expressam um alelo de cancro de pulmão induzível foram alimentados com 2000 ppm de curcumina durante 9 meses. No fim do estudo verificou-se que a curcumina teria aumentado significativamente a multiplicidade do tumor de pulmão e a sua progressão, comparando com o grupo que não foi alimentado com esta. Também foi verificada uma excepção no estudo realizado por Kandarkar *et al* (1998), que afirma que foi verificada hepatotoxicidade em ratinhos alimentados com *C.longa* ou seus extractos (Rahmani *et al.*, 2014).

Em humanos, a curcumina é bem tolerada, sendo que não foi verificada toxicidade, mesmo em doses elevadas (Rahmani *et al.*, 2014). A Food and Drug Administration – FDA – declarou que é seguro o consumo de até 180mg por dia de curcumina (Food and Drug Administration, 2014), apesar de Kanai *et al* (2011) terem

demonstrado em estudos humanos de fase I/II que é seguro administrar curcumina em doses altas como 8g por dia, como se pode verificar na revisão de Mehta *et al* (2014).

#### 4.2.7. Formas de utilização

O açafrão da Índia é muito utilizado na cozinha indiana, sendo assim ingerido oralmente e é usado tanto na forma fresca (raiz) como seca (pó). Também se pode encontrar o açafrão da Índia em cápsulas e comprimidos como produto fitoterápico e, ainda no âmbito da nutrição, em bebidas energéticas e como corante alimentar (não sendo considerado fitoterápico nestas formas), conhecido na Europa e nos Estados Unidos da América por E100 (Gibson-Moore e Spiro, 2017). Uma estimativa da quantidade de *C. longa* consumida na Índia revela que em média são consumidos, por pessoa, 4g por dia, que corresponde aproximadamente a 80 a 200 mg de curcumina. Também se recorre ao seu uso tópico em forma de pomadas e sabão para patologias dérmicas e feridas. A maioria dos estudos analisados usou a curcumina isolada, em vez do açafrão da Índia. Assim, para atingir uma dose terapêutica de curcumina através da dieta, seria necessário consumir cerca de 36g a 194g de açafrão da Índia, o que corresponde a 16-88 colheres de chá por dia (Hutchins-Wolfbrandt e Mistry, 2011). Segundo a “European Food Safety Authority (EFSA)”, é segura a administração de 3mg/kg/dia de curcumina pois na literatura não estão registados efeitos adversos provocados por essa quantidade (Food and Drug Administration, 2014).

Apesar de ser maioritariamente ingerida oralmente, a curcumina tem uma biodisponibilidade baixa, rápida metabolização e excreção, desta forma seria necessário ingerir grandes quantidades de açafrão da Índia para se verificar o efeito anti-tumoral (Gibson-Moore e Spiro, 2017). Todavia, estudos demonstram que a piperina, um alcalóide presente na pimenta preta e na pimenta-longa, poderá aumentar a biodisponibilidade da curcumina. Shoba *et al* (1998) demonstraram que 20mg de piperina tem a capacidade de aumentar a biodisponibilidade de 2g de curcumina em 2000%. Já Anand *et al* (2007) comprovaram que 5mg de piperina duplica a absorção de 2g de curcumina, relativamente com o grupo controlo (em Hutchins-Wolfbrandt e Mistry, 2011). Já se verificou igualmente que ao consumir suplementos de curcumina durante a refeição, especialmente quando estão presentes alimentos com gordura, a sua

biodisponibilidade aumenta. Também foram realizados vários estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram que ao incorporar a curcumina em micelas poliméricas e lipossomas, entre outros, a biodisponibilidade desta também será aumentada (Gibson-Moore e Spiro, 2017).

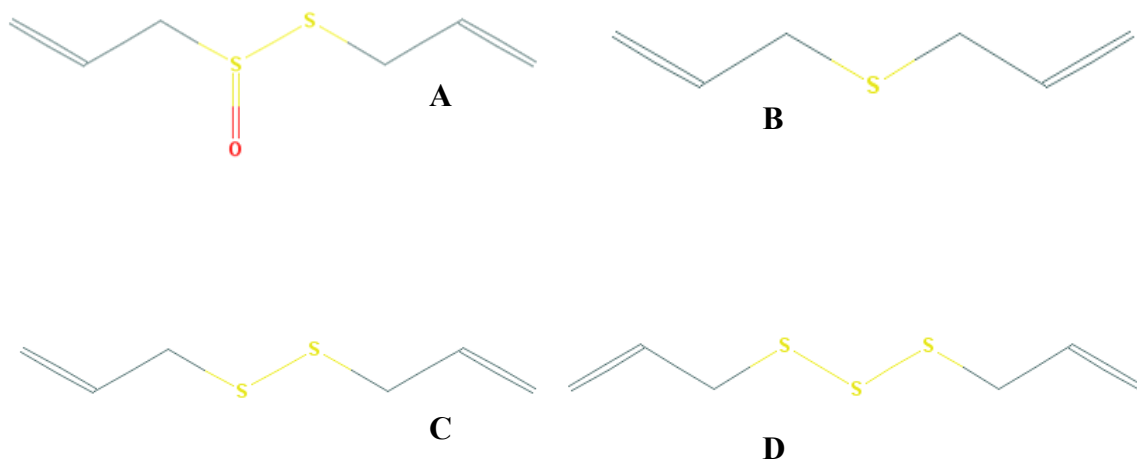
#### **4.3. Alho**

O alho, cujo nome científico é *Allium sativum* L. (Imagem 3), é uma planta monocotiledónea da família *Amaryllidaceae* e a parte utilizada é o bolbo que consiste numa parte do caule (Raghu *et al.*, 2012).



**Imagem 3** - Bolbos de alho. Fonte: (de Giorgio e Stebbing, 2016).

O alho era utilizado por diversas civilizações antigas, incluindo a China, Índia, Grécia, Egipto e Roma para tratar o envenenamento, depressão, insónia, cefaleias e problemas do trato respiratório e gástrico. Actualmente, o alho é bastante utilizado como especiaria na nutrição, sendo que o seu maior produtor e exportador é a China (Myneni *et al.*, 2016). Este possui um bolbo dividido em várias secções que se separa em dentes isolados. Quando esmagados, libertam-se os seus compostos sulfurados, sendo os principais a alicina, o dialil sulfureto (DAS), o dialil disulfureto (DADS) e o dialil trisulfureto (DATS), representados na figura 4. A alicina é um metabolito da aliina que se forma apenas quando o bolbo é esmagado e é libertada a aliinase – enzima que cataliza a reacção (Nicastro, Ross, e Milner, 2015). Muitas das propriedades benéficas do alho exploradas pela fitoterapia, nomeadamente os efeitos anti-cancerígenos são atribuídas ao elevado número de compostos sulfurados (Z. Jin, M. Wu, 2014).



**Figura 4** – **A:** Estrutura química da alicina; **B:** Estrutura química do dialil sulfureto; **C:** Estrutura química do dialil disulfureto; **D:** Estrutura química do dialil trisulfureto. Fonte: National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=65036; 11617; 16590; 16315 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65036;11617;/16590;/16315> (acedido a 2017-10-01).

#### 4.3.1. Estudos observacionais

Relativamente ao cancro colorrectal, estudos caso-controlo, realizados em parceria por investigadores italianos e suíços, nomeadamente Galeone *et al* (2006) (em Nicastro *et al*, 2015), incluíram 1037 casos e 2020 controlos. Os mesmos demonstram que, comparativamente ao consumo baixo ou nulo de alho, um consumo médio e alto estava relacionado com a diminuição do risco de desenvolvimento cancerígeno.

Jin *et al* (2014) conduziram um estudo entre 2003 e 2010 que abrangeu 1424 casos de cancro do pulmão e 4543 controlos saudáveis. O objectivo dos autores era verificar a associação entre o consumo de alho cru com o desenvolvimento do cancro de pulmão, concluindo que a sua ingestão, duas ou mais vezes por semana (aproximadamente 33.4 gramas,) apresentava capacidade quimiopreventiva para o cancro do pulmão. Foi realizado um estudo, na China, com o mesmo objectivo, que envolveu 399 casos de cancro do pulmão e 466 controlos saudáveis, inquiridos pessoalmente. A equipa constatou que os resultados obtidos foram idênticos ao estudo de Jin *et al* (2014), isto é, concluíram que o consumo de alho cru poderá estar relacionado com a redução do risco de desenvolvimento do cancro do pulmão

numa relação dose-dependente em doentes que responderam consumir alho, comparativamente com os que responderam não consumir alho. O papel deste, como agente quimiopreventivo, foi mais evidente nos participantes mais jovens, em mulheres e também nas pessoas que nunca fumaram, comparativamente com os fumadores (Myneni *et al.*, 2016).

Foi realizada uma meta-análise por Zhou *et al* (2013) que reuniu estudos coorte e caso-controlo realizados na Ásia, Austrália, Europa e Estados Unidos da América. Esta revelou que, um consumo elevado de plantas do género *Allium*, principalmente de alho, estava relacionado com uma incidência diminuída de cancro da próstata (Xf, Zs, e Nb, 2013). Semelhante conclusão foi obtida numa meta-análise realizada por Kodali e Eslick (2015), de que o consumo de alho diminui o risco de desenvolver cancro gástrico, sendo que o decréscimo é tanto maior quanto maior a ingestão de alho. A redução observada foi superior em países asiáticos e sul-americanos, comparativamente com os países europeus (Kodali e Eslick, 2015).

No que diz respeito ao cancro da mama, Pourzand *et al* (2016) conduziram um estudo caso-controlo em mulheres iranianas para verificar o efeito do consumo de plantas do género *Allium* neste tipo de tumor. Para tal, seleccionaram 285 pacientes diagnosticadas com cancro da mama e fizeram um questionário acerca da sua alimentação. No final do estudo verificou-se que algumas espécies do género *Allium*, nomeadamente o alho e o alho-porro, poderiam ter efeito positivo na diminuição do risco do cancro da mama (Pourzand *et al.*, 2016).

Em contrapartida, alguns estudos epidemiológicos indicam que o alho não tem associação com a diminuição do desenvolvimento tumoral. É o caso dos estudos coorte de Dorant *et al* (1994, 1995, 1996) (em Myneni *et al*, 2016), que indicam que a ingestão de alho não diminui o risco de desenvolver cancro do pulmão, colorrectal, gástrico e mama. No estudo caso-controlo de Jin *et al* (2014) está descrito um estudo realizado no Hawaii por Le Marchand *et al* (2000) que aponta não haver qualquer associação entre a ingestão de alho e a diminuição do risco do cancro pulmonar.

#### **4.3.2. Estudos *in vitro***

Vários estudos *in vitro* foram realizados para verificar as propriedades anti-cancerígenas dos componentes mais activos no alho, sendo exemplo o estudo levado a



cabo por Xiao *et al* (2006) (em Guercio *et al*, 2014), que incubaram uma linha celular de cancro gástrico humano (MGC803) juntamente com DATS, verificando que este composto tinha influência no aumento da apoptose de MGC803 (Guercio, Galeone, Turati, e Vecchia, 2014).

A alicina e DADS também têm a capacidade de induzir a apoptose, como foi verificado por Zhang *et al* (2010) e Lee *et al* (2011) (em Raghu *et al*, 2012), respectivamente. Zhang *et al* (2010) verificaram que a alicina tinha a propriedade de induzir a apoptose na linha celular do cancro do estômago SGC-7901 e, ainda, inibir a sua proliferação. Lee *et al* (2011) concluíram que DADS induzia a apoptose, de forma dose-dependente, nas linhas de células do adenocarcinoma gástrico e, assim, reduzir a sua viabilidade (Raghu *et al.*, 2012).

Dois passos essenciais para que ocorra metastização das células cancerígenas são a sua migração e a invasão de tecidos saudáveis. Segundo Srinivasan (2017), o DATS tem a capacidade de inibir a formação de metástases de células TNBC. Em concordância, Raghu *et al* (2012) descreve que os compostos sulfurados têm a capacidade de influenciar a migração de células cancerígenas e a invasão dos tecidos saudáveis pelas mesmas. Usando uma linha de células cancerígenas do cólon humano, demonstraram que 10 e 25  $\mu\text{M}$  de DATS, DADS e DAS, por ordem decrescente de eficácia, inibiam a migração e a invasão das células cancerígenas. O autor ainda descreve um estudo de Sriram *et al* (2008) que utilizou uma linha celular de cancro do cólon humano (Colo320 DM) e verificaram que DAS tem vários efeitos nestas células, nomeadamente a indução da apoptose através da expressão da caspase-3, a inibição da proliferação e, a supressão da ERK-2, que tem efeito na regulação do crescimento e diferenciação celular.

Com o objectivo de se verificar se o DADS tem efeito nas células de cancro da mama humano, Xiao *et al* (2014) recorreram a uma linha celular do mesmo (MDA-MB-231) e a uma linha celular epitelial mamária normal (MCF-10A). As células foram expostas a 0, 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{M}$  de DADS, durante 48 horas, e verificou-se que o composto sulfurado potenciava tanto mais a expressão de miR-34a (gene que codifica o micro RNA nos humanos) quanto maior a sua dose. A expressão de miR-34a, por sua vez, inibe o crescimento do tumor e aumenta os efeitos anti-tumorais de DADS, nomeadamente a inibição da migração e invasão tumoral. Já nas células saudáveis, o

composto não inibiu a proliferação celular. Os autores afirmam que DADS pode ser considerado um agente anti-tumoral promissor (Xiao *et al.*, 2014).

Segundo Srinivasan (2017), o DATS inibiu o crescimento de células A375 de melanoma humano e de carcinoma basocelular através do aumento dos níveis intracelulares de ROS e devido a danos no DNA e apoptose mediada pelas vias tanto dependentes como independentes de caspase.

#### **4.3.3. Estudos *in vivo* em animais**

Na revisão de Raghu *et al* (2012) estão descritos estudos *in vivo* em ratos efectuados por Prasad *et al* (2008), Chihara *et al* (2010) e Zhang *et al* (2012). Para verificar o efeito anti-oxidante, Prasad *et al* (2008) induziram hepatocarcinogénese em ratos, aos quais em seguida forneceram DAS nas quantidades de 250 µg ou 500 µg por rato. No final do estudo verificou-se uma quimioprotecção dose-dependente contra o stress oxidativo nos animais. Em relação ao cancro colorrectal, Chihara *et al* (2010) tinham o objectivo de verificar o efeito da infusão de alho em pó em lesões pré-neoplásicas colorrectais induzidas em ratos, nomeadamente nos focos empobrecidos em mucina (MDF) e nos focos abertos da cripta (ACE). Uma parte dos ratos foi alimentada com 1% ou com 5% de pó de alho fervido durante 5 semanas. No final da experiência os autores verificaram uma diminuição dose-dependente de MDF, comparativamente com o grupo de ratos com uma dieta basal. Já o número de ACE não demonstrou uma diminuição significativa. Relativamente ao cancro do fígado, Zhang *et al* (2012) induziram o desenvolvimento de hepatocarcinoma nos animais, aos quais posteriormente forneceram 20 e 40 mg/kg de óleo essencial de alho. Os autores constataram que houve uma diminuição da incidência nodular, uma melhoria geral da estrutura do fígado, uma diminuição proporcional à dose utilizada dos marcadores bioquímicos tumorais e o aumento da caspase-3 e de Bax, que são reguladores da apoptose. Os resultados observados foram atribuídos à actividade anti-oxidante e pró-apoptótica do óleo essencial de alho.

Xiao *et al* (2014) verificaram que, *in vitro* numa linha celular de cancro da mama, DADS inibia o crescimento tumoral, a sua migração e invasão de células saudáveis, devido ao aumento da expressão de miR-34a. Como tal, questionaram se o

composto não teria a mesma capacidade *in vivo*. Os autores injectaram subcutaneamente, em ratinhos sem timo, células cancerígenas do cancro da mama humano (MDA-MB-231), fazendo, assim, com que os tumores se desenvolvessem. Posteriormente, um grupo de ratinhos foi tratado com 100 mg/kg de DADS e outro com placebo durante 28 dias. No final do ensaio, os autores mediram o peso médio e o volume do tumor de cada ratinho e verificaram que estes dois parâmetros se encontravam inferiores no grupo tratado com DADS, comparativamente com o grupo controlo.

Vários outros estudos *in vivo* foram realizados para verificar o efeito do alho e seus componentes em animais que foram postos em contacto com agentes carcinogénicos (Tabela 9).

**Tabela 9** - Estudos *in vivo* em animais que foram submetidos a agentes carcinogénicos e tratados posteriormente com alho e os seus componentes. Adaptado de (Srinivasan, 2017).

Animal	Cancro	Tratamento	Resultados
<b>Rato</b>	Cólon e esófago	DAS	Prevenção tumoral
<b>Rato</b>	Fígado	Introdução de alho em pó na dieta	Inibição tumoral
<b>Ratinho</b>	Cólon	DAS	Prevenção tumoral
<b>Ratinho</b>	Pele	Óleo de alho tópico	Inibição tumoral
<b>Ratinho</b>	Pele	DAS	Inibição tumoral
<b>Ratinho</b>	Pele	DAS tópico	Inibição tumoral

Os estudos resumidos na Tabela 9 evidenciam o papel preventivo e inibitório do alho em pó e do seu componente DAS em cancros como o do cólon, esófago, fígado e pele, induzidos em ratos e ratinhos. Estas actividades levantam a questão de que se a mesma inibição se verificará nos ensaios clínicos em humanos.

#### 4.3.4. Ensaio clínicos

Tanaka *et al* (2006) (em Hosseini e Ghorbani, 2015) realizaram um estudo em pacientes japoneses com adenomas colorrectais cujo objectivo foi observar o impacto que o extracto de alho envelhecido teria no desenvolvimento de novos adenomas.

Foram fornecidas aos doentes 6 cápsulas por dia (que equivalem a 2.4 ml de alho) durante 1 ano. Os autores verificaram uma diminuição do número de adenomas, assim como do seu tamanho (Hosseini e Ghorbani, 2015).

Ishikawa *et al* (2006) (em Hosseini e Ghorbani, 2015) recorreram a pacientes com cancro do fígado, colorectal e pancreático em estado avançado e inoperável. A esses pacientes administrou-se diariamente 500mg de extracto de alho durante 6 meses. No fim do ensaio foi comprovado que o número e a actividade das células “Natural Killer” estavam aumentados. Estas células são linfócitos brancos que são responsáveis pela defesa do organismo, nomeadamente o combate às células tumorais.

Contrariamente, um ensaio realizado na China, por Gail *et al* (2006) (em Nicastro *et al*, 2015), tinha a finalidade de verificar a eficácia de 800mg de extracto de alho juntamente com 4mg de óleo de alho essencial diário na inibição da progressão de lesões gástricas pré-cancerígenas. Após cerca de 7 anos de seguimento, foi concluído que o tratamento com alho não diminuiu a prevalência das lesões nem a incidência cancerígena, assim como da mortalidade.

#### **4.3.5. Modos de acção**

Foram conferidos vários mecanismos de acção às propriedades anti-cancerígenas do alho nos quais se incluem a interrupção da activação metabólica, o aumento da desintoxicação de agentes carcinogénicos como as nitrosaminas e inibição da formação de aductos no DNA (Myneni *et al.*, 2016). Outros mecanismos apontados são a prevenção de stress oxidativo e a supressão da promoção cancerígena, que consiste em promover a apoptose de células cancerígenas (Dvořáková, Weingartová, Nevoral, Němeček, e Krejčová, 2015). Também foram observadas inibição do crescimento e proliferação das células cancerígenas, inibição da angiogénese, imunomodulação, actividade anti-inflamatória (Myneni *et al.*, 2016) e reparação do DNA danificado (Dvořáková *et al.*, 2015).

No que concerne ao stress oxidativo, este é causado por uma desregulação do balanço entre a formação de radicais livres e a actividade antioxidante natural e o alho apresenta propriedades tanto anti-oxidativas como pró-oxidativas. O consumo regular

alho tende a potenciar o efeito desta actividade antioxidante natural prevenindo assim a formação das ROS nas células saudáveis, protegendo consequentemente as membranas das mitocôndrias de danos oxidativos. Contrariamente, nas células cancerígenas – que são mais sensíveis aos compostos do alho – os compostos sulfurados do alho aumentam a produção das ROS, induzindo assim a sua apoptose. A apoptose também é potenciada pelo DADS, que aumenta a expressão de factores pró-apoptóticos e diminui a expressão de factores anti-apoptóticos em células do cancro da mama. Já no cancro da próstata, o DATS mostrou-se mais efectiva a induzir a apoptose, comparativamente com o DAS e o DADS (Dvořáková *et al.*, 2015).

Os componentes do alho possuem ainda a capacidade de libertar sulfeto de hidrogénio, que de acordo com Dvořáková *et al* (2015) protege as células saudáveis da apoptose.

#### **4.3.6. Segurança**

##### **4.3.6.1. Efeitos adversos**

Mendes *et al* (2010) referem que as reacções adversas que se podem observar devido à ingestão do alho são as cefaleias, fadiga, alteração da flora intestinal e hemorragia devido a alterações plaquetárias. Contrariamente, Kodali e Eslick (2015) referem que a ingestão de alho tem demonstrado ser segura, sem efeitos adversos ou possível sobredosagem. O aspecto da hemorragia é particularmente crítico, sendo necessário avaliar correctamente a dose por indivíduo pois, o tratamento com quimioterápicos por si só diminui o número de células sanguíneas, o que causa trombocitopenia, neutropenia e anemia, aumentando por sua vez o risco de infecções graves e morte.

##### **4.3.6.2. Interações e toxicidade**

Segundo os estudos de Foster *et al* (2001), descritos no Observatório de Interações Planta-Medicamento da Universidade de Coimbra e Ben-Arye *et al* (2016), o alho induz a CYP3A4, o que poderá diminuir a actividade dos fármacos que são metabolizados por esta enzima. Alguns dos quimioterápicos metabolizados pela

CYP3A4 e que têm a sua actividade reduzida são o etoposido, o paclitaxel, a vinblastina, a vincristina, o bussulfano, a doxorrubicina, o tamoxifeno (Observatório de Interações Planta-Medicamento, 2017).

Dados os efeitos citotóxicos provocados pelos compostos sulfurados nas células cancerígenas, torna-se essencial avaliar a potencial toxicidade destes compostos nas células saudáveis. Os estudos analisados (em Dvořáková *et al*, 2015) mostraram-se contraditórios pois Karmakar *et al* (2007) e Kim *et al* (2007) afirmam que as células normais são menos susceptíveis aos efeitos citotóxicos do alho comparativamente com as células tumorais. Já Joseph *et al* (1989) e Banerjee *et al* (2003) descrevem que o alho demonstra efeitos tóxicos em células saudáveis, principalmente nas do tracto gastrointestinal.

#### **4.3.7. Formas de utilização**

Actualmente, o alho é, maioritariamente, utilizado na alimentação, adicionando-se aos pratos principais mas no âmbito da fitoterapia é consumido em cápsulas ou comprimidos ou, ainda, o seu óleo essencial (Raghu *et al.*, 2012). Neste contexto, a plataforma Farmácias Portuguesas apresenta vários produtos à base de alho que são comercializados na farmácia comunitária do país, nomeadamente nove marcas diferentes de cápsulas com extracto de alho e uma de comprimidos concentrados com 300mg de alho em pó.

O alho cru, comparativamente com o alho aquecido, cozido ou processado (no caso dos suplementos) apresenta mais propriedades anti-cancerígenas e, assim, tem maior poder de diminuir o risco de desenvolver cancro (Myneni *et al.*, 2016). Isto acontece devido ao facto de o calor provocar a desnaturação da aliinase, que consequentemente irá diminuir a formação da alicina (Nicastro *et al.*, 2015).

Nos estudos *in vivo* realizados em animais, a forma de administração pode ser oral, intratumoral e intraperitoneal, sendo que os resultados obtidos são diferentes conforme a mesma. A administração oral de alho tem demonstrado ser eficaz na prevenção do aparecimento do cancro da mama em ratinhos, no entanto a mesma eficácia já não se verifica no cancro peritoneal. No caso do cancro da bexiga, injeções

intratumorais têm mais efeito do que injeções intraperitoneais (Khanum, Anilakumar, e Viswanathan, 2004).

#### 4.4. Visco

O visco europeu (*Viscum album* L.) (Imagem 4 – A e B) é uma das 1500 espécies de visco identificadas em todo o mundo. Esta planta é um arbusto semi-parasita que consegue crescer nos ramos de diferentes árvores como a macieira, o pereiro, o pinheiro, o carvalho, a mangueira, entre outros (Marvibaigi, Supriyanto, Amini, Abdul Majid, e Jaganathan, 2014). É uma planta dicotiledónea da família *Santalaceae*, nativa da Europa e as suas partes utilizadas são as folhas, os galhos e o fruto (Seema Patel e Panda, 2014).



**Imagem 4** - A: Planta como semi-parasita de uma árvore; B: Frutos do visco. Fonte: (Seema Patel e Panda, 2014).

Em 1920 o extracto do visco começou a ser utilizado como forma alternativa do tratamento oncológico na medicina antropofósica, devido ao seu fundador Rudolf Steiner (Marvibaigi *et al.*, 2014). Actualmente, o *V. album* é largamente utilizado na Europa para o tratamento do cancro, sendo que o seu emprego é feito isoladamente ou em combinação com antineoplásicos clássicos (Glickman-Simon e Pettit, 2015). Estão disponíveis comercialmente várias preparações de extractos, na sua maioria aquosos, como por exemplo Iscucin, Isorel, Eurixor, Cefaleskin, Helixor, Iscador, Lektinol e Abnobaviscum (Marvibaigi *et al.*, 2014).

A composição química do visco varia quantitativamente devido a diferentes condições, nomeadamente a espécie da árvore hospedeira, a época da colheita, o estadio de crescimento da planta, as técnicas de preparação do extracto e o produtor comercial.

Apesar destas variantes, os principais constituintes do visco e os responsáveis pelos efeitos anti-tumorais e imunomoduladores são as lectinas (ML-I, ML-II e ML-III), proteínas ligadas a carboidratos, sendo que os estudos estão focados essencialmente nas ML-I. As viscotoxinas, que são proteínas, também são um constituinte bastante importante desta planta pois possuem efeitos imunogénicos, às quais se somam outros péptidos, conhecidos por péptidos Kuttan's, que apresentam efeitos imunostimuladores e são citotóxicos contra as células cancerígenas (Marvibaigi *et al.*, 2014).

Têm surgido estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstram a actividade anti-tumoral de extractos do visco. Os ensaios clínicos confirmam esta actividade, juntamente com a possibilidade desta planta ser benéfica no tempo de sobrevivência dos pacientes, na qualidade de vida relacionada com a saúde, na taxa de remissão e atenuar os efeitos adversos da terapia convencional (Marvibaigi *et al.*, 2014).

#### **4.4.1. Estudos observacionais**

Um estudo coorte realizado por Grossarth-Maticek (2001) (em Marvibaigi *et al.*, 2014) com 10226 pacientes com cancro da mama, teve como objectivo verificar a eficácia do extracto aquoso do visco, Iscador, na sobrevivência dos mesmos. Concluiu-se que o grupo de pacientes oncológicos que se tratavam com este extracto apresentou taxas de tempo de sobrevivência superiores às do grupo controlo (Marvibaigi *et al.*, 2014).

O visco não tem efeito apenas na prevenção ou no tratamento do cancro, pois vários estudos indicam que tem também efeitos positivos na qualidade de vida relacionada com a saúde, que é medida através de várias perguntas feitas ao doente, como é o exemplo do estudo de Schumacher *et al* (2003) (citado por Marvibaigi *et al.*, 2014). Os autores recorreram a pacientes com cancro da mama a fazer quimioterapia, sendo que 219 receberam extracto de visco como tratamento adicional e 470 apenas fizeram o tratamento convencional. Os dados obtidos indicam que no grupo de pacientes que receberam tratamento adicional com extracto de visco houve melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde, um prolongamento do tempo de recidiva e uma diminuição dos efeitos secundários devido ao tratamento convencional.



A grande maioria dos estudos observacionais registados na literatura incide na utilização do visco em complementação com o tratamento oncológico convencional, na diminuição dos efeitos adversos do mesmo e na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (Tabela 10). É possível verificar que os vários extractos à base de visco referidos oferecem resultados positivos aos pacientes que recorrem a estes. Os benefícios constatados variam entre a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, diminuição dos efeitos adversos provocados pela quimioterapia e dos sintomas que estão relacionados com o tumor e, ainda, verifica-se um aumento do tempo de sobrevivência dos doentes.

**Tabela 10** - Utilização de extractos do visco em pacientes oncológicos, a diminuição de efeitos adversos causados pelo tratamento convencional e a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde. Adaptado de (Marvibaigi *et al.*, 2014).

Extracto	Tipo de estudo	N.º de pacientes	Resultados
<b>Abnobaviscum</b>	Coorte retrocolectivo	689	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde
<b>Helixor</b>	Coorte comparativo	741	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, ↓ efeitos adversos devido à quimioterapia
<b>Iscador M spezial</b> (proveniente da macieira)	Prospectivo	33	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, ↓ incidência de náuseas
	Seguimento não intervencional	57	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, prevenção da neutropénia
<b>Abnobaviscum M</b> (proveniente da macieira)	Prospectivo não-intervencional	270	Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, ↓ efeitos adversos devido à quimioterapia
<b>Iscador P, Qu e M</b> (proveniente do pinheiro, carvalho e macieira)	Multicêntrico, controlado e retrolectivo	3376	↓ dos sintomas relacionados com o tumor e prolongamento da sobrevivência

#### 4.4.2. Estudos *in vitro*

Burger *et al* (2001) (referenciado em Marvibaigi *et al*, 2014) recorreram a 25 linhas celulares de tumores humanos nas quais verificaram os efeitos citotóxicos de extractos aquosos de *Viscum album*. A actividade anti-proliferativa destes extractos foi comparada à actividade de quimioterápicos clássicos. Os autores verificaram que em nenhuma linha celular houve aumento da proliferação e que o visco apresentava uma actividade anti-tumoral semelhante à doxorrubicina com o IC<sub>50</sub> entre 0,17 e 1 ng/mL.

O comportamento de diferentes variantes do extracto aquoso de visco - Helixor (Helixor P, Helixor A e Helixor M), nomeadamente o efeito na proliferação e estimulação do crescimento foi testado em 38 linhas de células cancerígenas humanas por Kelter *et al* (2007) (em Marvibaigi *et al*, 2014). Foi verificado que não ocorreu estimulação do crescimento em nenhuma das linhas celulares e que os diferentes extractos Helixor apresentaram actividade citotóxica, sendo que a seguinte ordem decrescente: Helixor P, Helixor M e Helixor A, com o IC<sub>50</sub> de 68,4, 114 e 133 µg/mL, respectivamente. É importante salientar que as variantes do Helixor (Helixor P, Helixor A e Helixor M) apenas diferem na árvore de origem, sendo que o Helixor P deriva do visco cuja árvore parasitada foi o pinheiro, o Helixor A do abeto e o Helixor M da macieira.

Maier e Fiebig (2002) (em Marvibaigi *et al*, 2014) observaram que o extracto de visco Iscador (com as variantes M special e Qu special ), que contém uma grande quantidade de lectinas, têm actividade anti-cancerígena na linha celular MAXF401 NL, que é uma linha celular de cancro da mama humano, com o IC<sub>50</sub> de 15 µg/mL.

Na revisão de Patel e Panda (2014) vêm citados estudos de Burkhart *et al* (2010), Park *et al* (2012) e de Podlech *et al* (2012). Burkhart *et al* (2010) testaram o efeito protector do extracto de visco em linhas celulares. Para tal, recorreram a células de dadores de sangue saudáveis e a células Jurkat, que correspondem a uma linhagem de linfócitos T derivada de leucemia. Primeiramente ocorreu a incubação de ambos os grupos de células, com o extracto de visco, durante 60-65h e, seguidamente, procedeu-se à incubação das células com um agente alquilante (4-hidroperoxíciclofosfamida) com função de carcinogénio durante 2 horas. Os autores verificaram que o extracto exibiu quimioprotecção mas apenas nas células saudáveis. Park *et al* (2012) investigaram o efeito do extracto aquoso de visco, o Abnobaviscum F, na sobrevivência e crescimento

de diferentes linhas celulares de leucemia humana. O tratamento com o extracto reduziu a sobrevivência e induziu a apoptose de três culturas de linhas celulares em estudo. Podlech *et al* (2012) demonstraram que o extracto Iscador Q reduzia a migração e invasão de células cancerígenas cerebrais.

Vários outros estudos *in vitro* com linhas celulares cancerígenas humanas, nomeadamente de melanoma e cancro da mama, demonstram o efeito positivo do visco e seus extractos como agentes anti-tumorais (Tabela 11). Os resultados obtidos são positivos, na medida em que se observou uma diminuição da viabilidade das células tumorais, a inibição da sua proliferação e também a indução da apoptose.

**Tabela 11** – Actividade anti-tumoral de extractos de visco *in vitro*. Adaptado de (Marvibaigi *et al.*, 2014).

Produto	Linha celular	Resultados
Extracto de visco não especificado	Melanoma	Viabilidade das células tumorais reduzida significativamente com o IC <sub>50</sub> de 181 mg/L
Iscador M, Iscador Qu e Abnobaviscum Fraxini todos com a concentração de 20mg/mL (provenientes da macieira, carvalho e freixo respectivamente)	Cancro da mama	Proliferação das células tumorais inibida
Iscador M e Iscador Qu (provenientes da macieira e do carvalho)	Cancro da mama	Indução da apoptose (máxima quando Iscador M apresentava concentração de 1.5 mg/mL e Iscador Qu 1mg/mL)

#### 4.4.3. Estudos *in vivo* em animais

A actividade anti-carcinogénica do visco e dos seus extractos foi comprovado por estudos *in vivo*, como é o caso do estudo de Drees *et al* (1996) (citado por Marvibaigi *et al*, 2014). Os autores descrevem a redução da proliferação celular em ratinhos com carcinoma da mama quando são submetidos ao tratamento com o extracto aquoso do visco, o Abnobaviscum.

Beuth *et al* (2006) (em Marvibaigi *et al*, 2014), recorreram a ratos também com carcinoma da mama e verificaram que Helixor M e Helixor A aplicados intratumoralmente, apresentavam actividade anti-tumoral dose-dependente. Comparativamente com o grupo controlo que não foi tratado com este extracto, os ratos que receberam a injeção apresentaram diminuição do crescimento celular e proliferação, aumento da apoptose e diminuição do peso do tumor. Em contraste, um ensaio levado a cabo por Berger e Schmahl (1983) (em Marvibaigi *et al*, 2014) que envolveu 214 ratos e 93 ratinhos com células tumorais mamarias transplantadas tratados com Iscador M, não revelou actividade citotóxica.

Um grupo de ratos aos quais foram induzidas anormalidades cromossómicas nas células da medula óssea, receberam, previamente, extracto de visco na dose de 250mg/kg/dia, durante 10 dias. A finalidade seria observar se este tinha algum efeito na quimioprotecção contra o desenvolvimento cancerígeno, isto é, a capacidade de diminuir a citogenotoxicidade. Um pré-tratamento com o extracto demonstrou uma diminuição das anormalidades cromossómicas e uma diminuição de células mutadas (Seema Patel e Panda, 2014).

Para além dos estudos descritos anteriormente, estão referidos diversos outros na literatura, resumidos na tabela 12. Encontram-se estudos realizados em ratos e ratinhos, aos quais foram induzidos vários tumores (melanoma, leucemia, mama, fígado, pulmão, glioma e sarcoma). Os animais foram tratados com diferentes extractos de visco e, como tal, obtiveram-se diferentes dados referentes a cada tratamento, tanto na toxicidade como na eficácia.

**Tabela 12** - Estudos in vivo em ratos e ratinhos que englobam vários tumores induzidos e o efeito de extractos do visco nos mesmos. Adaptado de (Bonamin, De Carvalho, e Waisse, 2017).

Tumor	Intervenção (injecção)	Resultados	Toxicidade
Leucemia	Helixor A (abeto) – 160ng/mL de ML-II/III e 5-10% de ML-I Helixor P (pinheiro) – 725 ng/mL de ML-II/III	Inibição da proliferação celular dose-dependente, ↑ sobrevivência, 0 animais com leucemia na autópsia	Tolerabilidade boa, Helixor P mais tóxico
Sarcoma	Iscador (0.66 µg 2x semana/15 semanas)	Inibição do desenvolvimento do sarcoma, 100% de sobrevivência	Sem efeitos tóxicos

Tabela 12 – (Continuação).

Tumor	Intervenção (injecção)	Resultados	Toxicidade
<b>Fígado e pulmão</b>	Iscador Spezial (2, 20 ou 100µL/animal/dia/3x semana)	↓ Colónias celulares em ambos os tumores, inibição do crescimento celular	Sem informação
<b>Glioma</b>	ML-I sistémica – 1 e 10 ng/kg 2x/semana ML-I local – dose única de 10 ou 100 ng	↓ do volume tumoral	
<b>Sarcoma e melanoma</b>	Iscador M (macieira)	↓ do tamanho do tumor e inibição da metastização	Sem informação
<b>Melanoma</b>	Extracto de visco (macieira) e ciclodextrinas como controlo	↓ do crescimento tumoral e inibição da angiogénese, ↑ da necrose tumoral	Inflamação local da pele.
	Iscador	↓ do peso do tumor	Sem informação
	Iscador M (macieira) – 5 doses. 1.66mg/kg/dose	Inibição da metastização para os pulmões	
	Lektinol	Inibição da metastização	
	Isorel M (macieira) – dose única de 100mg/kg	Inibição da metastização ↓ do crescimento tumoral e da viabilidade celular e ↑ resposta anti-inflamatória e da necrose tumoral	
<b>Mama</b>	Helixor A (abeto) – 3.6ng/mL de ML-I e 354 ng/mL de ML-III Helixor M (macieira) – 230ng/mL de ML-I e 500 ng/mL de ML-III	↓ do peso do tumor e da proliferação celular, ↑ da necrose tumoral e apoptose	Animais sem efeitos adversos
	Isorel local e sistémico (50µL)	Local: inibição do crescimento tumoral, ↓ mitose; ambos: ↑ da necrose tumoral e apoptose e ↓ invasividade	Sem informação

Analisando a tabela 12, é possível verificar que todos os estudos realizados e apresentados demonstraram o efeito anti-cancerígeno do visco, independentemente do extracto utilizado. Pode verificar-se que os dados resultantes das injecções de extractos de visco nos animais variam entre inibição do crescimento e proliferação celular,

diminuição do volume, do tamanho, do peso e do crescimento do tumor, inibição da metastização, da invasividade e da angiogénese de células cancerígenas, aumento da resposta anti-inflamatória, da necrose tumoral e da apoptose, entre outros. Em relação à toxicidade, constata-se que a administração dos extractos de visco é segura nas doses utilizadas pelos investigadores, verificando-se apenas um caso de inflamação da pele no local da injeção (Bonamin *et al.*, 2017).

#### **4.4.4. Ensaios clínicos**

Bock *et al* (2004) recorreram a 1442 pacientes (710 em estudo e 732 controlos,) seguidos em 16 centros na Alemanha e Suíça. O objectivo do estudo foi verificar a eficácia e a segurança a longo prazo do uso do extracto do visco, Iscador, juntamente com a terapêutica convencional em pacientes com cancro da mama não metastático. Um grupo de pacientes auto-administravam injeções subcutâneas de Iscador durante, pelo menos, 3 meses juntamente com a terapia convencional. Já os pacientes do grupo controlo apenas recorreram à terapia convencional. Todos os pacientes foram seguidos até a sua morte, sendo que no mínimo foram 3 anos. No final do estudo, os autores concluíram que o grupo no qual os pacientes administravam o extracto de *V. album* apresentou taxas de sobrevivência mais prolongadas, comparativamente com o grupo que foi tratado apenas com quimioterápicos. Os autores ainda verificaram que no grupo que complementaram o tratamento convencional com Iscador, os efeitos adversos devido à quimioterapia e os sintomas associados à doença, diminuía significativamente (Bock, Friedel, Hanisch, Karasmann, e Schneider, 2004).

Num estudo que englobou 20 pacientes com carcinoma da mama levado a cabo por Beuth *et al* (1995) (em Marvibaigi *et al*, 2014), os pacientes receberam injeções subcutâneas de lectina I do visco (ML-I), sendo que no final do ensaio clínico os autores verificaram que os níveis de células “Natural Killer” e “T-helper” aumentaram significativamente. Estas células estão implicadas em actividade anti-tumoral.

Foi realizado um ensaio clínico por Matthes *et al* (2008) (em Schad *et al*, 2013) que abrangeu 14 pacientes com cancro do pâncreas, aos quais foram administradas injeções intratumorais contendo extracto visco, Helixor M. No final do ensaio, os autores verificaram que a terapêutica com *V. album* tinha provocado regressão tumoral

em 57% dos pacientes e doença estabilizada em 36%, sendo que no geral a tolerância ao tratamento foi boa. Neste contexto, Schad *et al* (2013) realizaram uma análise retrospectiva na qual estavam incluídos 39 pacientes com cancro do pâncreas em estado avançado e inoperável. A esses pacientes, que estavam a ser seguidos no Departamento de Gastroenterologia do Hospital de Havelhoehe em Berlim, tinham sido administrados extractos aquosos de visco intratumoralmente enquanto estavam sedados. Estes receberam as injecções de Helixor e Abnobaviscum alternadamente com a quimioterapia. O estudo foi conduzido entre 2004 e 2011 e os autores concluíram que as injecções intratumorais em doentes com cancro do pâncreas tendiam a contribuir para aumentar a sobrevivência dos pacientes (Schad *et al.*, 2013).

De acordo com Glickman-Simon e Pettit (2015), foi realizado um ensaio clínico na Sérvia com 220 pacientes com cancro pancreático avançado ou metastizado. O ensaio consistia na auto-administração de 0.01 a 10mg de extracto de visco 3 vezes por semana, sendo que o objectivo foi comparar o tempo de sobrevivência entre os doentes tratados com o extracto e os doentes não tratados. No final de um ano, os autores verificaram que no grupo que foi tratado com o extracto, a sobrevivência média foi de 4.8 meses, comparativamente com os 2.7 meses do grupo que não foi tratado. Os autores ainda afirmam que os efeitos adversos foram descritos com menor frequência no grupo que administrou extracto de visco.

von Schoen-Angerer *et al* (2015) efectuaram uma análise retrospectiva em relação ao cancro da bexiga e a prevenção da sua recidiva com doses altas de extractos de *V. album*. Conforme os autores relatam, a recorrência do cancro da bexiga é bastante elevada e acontece geralmente em 50 a 70% dos casos. Deste modo, tem sido explorado o uso de altas doses de extractos de visco devido à sua forte actividade citotóxica dose-dependente, actividade imunoestimulatória e indutora de febre. Os autores afirmam que a febre ou a hipertermia tem efeitos citotóxicos directos no Homem, activam os mecanismos imunitários anti-tumorais e como provoca a vasodilatação, facilita a distribuição dos fármacos até ao tumor. No final do estudo, que ocorreu entre 2006 e 2012, os autores verificaram que uma alta dose de extracto de visco diminuiu a recorrência do cancro da bexiga em 8 pacientes com recorrências deste cancro frequentemente (von Schoen-Angerer, Wilkens, Kienle, Kiene, e Vagedes, 2015).

Shakeel *et al* (2014) apresentam estudo de caso de um doente com carcinoma laríngeo que apesar de não ter respondido ao tratamento convencional, revelou recuperação total devido ao tratamento com extracto de visco. Trata-se de um homem caucasiano de 68 anos que foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas laríngeas. Foi tratado concomitantemente com radioterapia e quimioterapia e, seis meses após a conclusão do tratamento, foram realizadas múltiplas biopsias que confirmaram carcinoma “in situ”. Assim, a equipa que seguia este doente, concluiu que a quimioterapia tinha falhado e sugeriu, consequentemente, a realização de uma laringectomia total. Nove meses depois da operação, o doente realizou uma ressonância magnética (RM) que revelou uma recorrência de carcinoma de células escamosas. A equipa médica sugeriu de novo a intervenção cirúrgica no entanto, durante a operação, o tumor mostrou-se em estado mais avançado que a RM tinha sugerido, tendo sido considerado inoperável. Assim, foi decidido que o doente apenas poderia receber cuidados paliativos, nomeadamente radioterapia paliativa. Este, para além da radioterapia, recorreu também a injeções subcutâneas de extracto de visco (Abnobaviscum Fraxini) e, após múltiplas administrações, começou a revelar melhorias significativas gerais. O doente, que continuou apenas com a terapia com extracto de visco, foi seguido em consultas realizadas a cada quatro meses (durante sete anos) e, neste seguimento, as recorrências desapareceram completamente. Na sua última consulta, o doente foi declarado como estando curado do cancro, sendo que a RM revelou não haver restos residuais da doença e o doente foi dispensado do tratamento (Shakeel, Trindade, Geider, e Ah-See, 2014).

#### **4.4.5. Modos de acção**

Os exactos mecanismos celulares e moleculares inerentes ao visco na actividade anti-tumoral não estão completamente definidos. No entanto, estudos *in vitro* e estudos *in vivo* em animais têm demonstrado que poderão estar incluídos vários mecanismos como a indução da apoptose e da necrose de células cancerígenas, inibição da progressão do ciclo celular e activação do sistema imunológico (Marvibaigi *et al.*, 2014). Schad *et al* (2013) acrescentam que *in vitro*, o visco aparenta inibir a proliferação celular, potenciar os efeitos anti-tumorais de TNF-alfa e diminuir a angiogénese. Mais



recentemente, foi sugerido que *V. album* poderá apresentar efeitos anti-inflamatórios através da inibição da expressão da proteína Cox (Bonamin, De Carvalho, e Waisse, 2017).

Os extractos do visco aparentam induzir a apoptose através da activação de diversas cascatas, nomeadamente a cascata da caspase 8 que, consequentemente, activa as cascatas de outras caspases, levando assim ao processo apoptótico. Este processo também se deve à perda pela mitocôndria do seu potencial, libertando assim o citocromo C para o citosol, o que irá activar a caspase 9 que é sabido estar implicada na apoptose (Marvibaigi *et al.*, 2014).

Segundo Marvibaigi *et al* (2014), o sistema imunitário, que tem a sua função aumentada com extractos do visco, tem a capacidade de destruir o tumor ou diminuir o seu tamanho. Na sua revisão vem referido um estudo no qual se mediram parâmetros imunológicos em pacientes com cancro da mama. 6 Horas após a administração intravenosa de extractos de *Viscum album*, o número e a função de granulócitos (células de defesa do corpo humano) tinha aumentado. Após 24 horas, verificou-se o aumento da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e da actividade das células “Natural Killer”.

#### **4.4.6. Segurança**

##### **4.4.6.1. Efeitos adversos**

As lectinas têm sido estudadas ao longo dos anos no contexto dos efeitos adversos que derivam da sua utilização. ML-I, ML-II e ML-III têm demonstrado ser imunotóxicas, na medida em que reagem com imunoglobulinas e também como são proteínas que têm a capacidade de se ligar a carboidratos, podem aglutinar hemácias sem demonstrar especificidade para grupos sanguíneos, aumentando assim a viscosidade sanguínea (Franz, Ziska, e Kindt, 1981).

De acordo com Marvibaigi *et al* (2014), é recomendado o uso de extracto de visco na oncologia, especialmente no cancro da mama pois os efeitos adversos são mínimos e nenhum é grave o suficiente para por em risco a vida do utilizador. De acordo com estes autores, apenas estão registados casos de reacções alérgicas.

Shakeel *et al* (2014) descrevem que a ingestão oral de visco poderá causar efeitos adversos gastrointestinais agudos, nomeadamente dor e diarreia, acompanhados de bradicardia. Em relação à administração subcutânea, os autores estão de acordo com Marvibaigi *et al* (2014) pois referem que esta apenas apresenta reacções de inflamação no local da injeção. O mesmo referem Ben-Arye *et al* (2016), na medida em que os efeitos adversos inerentes ao uso de *Viscum album* são de carácter alérgico ou então locais devido à injeção e não são severos. Esta informação não é suportada por von Schoen-Angerer *et al* (2015) que afirmam que apesar de serem raras, as reacções anafiláticas estão registadas. O mesmo referem Patel e Panda (2014), juntamente com o facto de alguns extractos do visco promoverem o crescimento celular de células cancerígenas humanas.

Büssing *et al* (2008) (em Marvibaigi *et al*, 2014) que realizaram um ensaio clínico no qual administravam Iscador M Sprezial intravenosamente a pacientes com cancro da mama. Foi verificado que a injeção com o visco era segura entre 1 e 8mg/mL.

Na análise retrospectiva realizada por Schad *et al* (2013), que incluiu 39 pacientes com cancro do pâncreas, está referido que os efeitos adversos que se observaram para a dose utilizada consistiram no aumento da temperatura corporal, febre, dores, náuseas, irritação da pele, mudanças na contagem de número de células presentes no sangue e cefaleias.

No ensaio clínico conduzido por Steele *et al*, os autores acompanharam 123 pacientes com cancro pancreático, pulmonar, da mama, colorrectal e hepático. Um dos objectivos do ensaio foi verificar a diferença que diversas formas de administração de extractos do visco podem provocar quanto aos efeitos adversos. Foi concluído que ao administrar o extracto intratumoralmente, era três vezes mais provável que os pacientes apresentassem efeitos adversos, comparativamente com a administração subcutânea. Já quando se comparou com a administração intravenosa, a administração intratumoral mostrou ser cinco vezes mais provável de provocar efeitos adversos (Steele *et al.*, 2015).

#### 4.4.6.2. Interacções e toxicidade

Ben-Arye *et al* (2016) afirmam existir potencial sinergia entre as lectinas presentes no *Viscum album* e o Paclitaxel. Na meta-análise de Bonamin *et al* (2017) vem referido um estudo *in vivo* levado a cabo por Stan *et al* (2013) que refere que o extracto de visco aumenta o efeito anti-tumoral da doxorrubicina.

#### 4.4.7. Formas de utilização

A forma de utilização mais comum do visco é em forma de extracto injectável intravenosamente, subcutaneamente, peritumoralmente e também intratumoralmente (Seema Patel e Panda, 2014). A administração sistémica tem demonstrado estimular o sistema imunológico, já a administração intratumoral demonstra essencialmente efeitos citotóxicos locais (Schad *et al.*, 2013).

Várias preparações de extractos de visco encontram-se no mercado europeu para uso na oncologia. A Alemanha é o maior produtor da Europa de preparações à base de visco, sendo que as suas marcas comerciais são Iscucin, Iscador (que também é produzido na Suíça com o mesmo nome), Lektinol, Abnobaviscum e Helixor. A Áustria produz o Isorel, a Holanda o Eurixor e a Croácia o Cefaleskin. Estas preparações nos países referidos são consideradas medicamentos (Marvibaigi *et al.*, 2014).



## Conclusão

Actualmente, o cancro tem um impacto assolador na saúde da sociedade. Tem-se verificado um aumento da sua prevalência e incidência a nível mundial e como tal é considerado uma das maiores preocupações das comunidades científicas.

Hoje em dia estão disponíveis diversas formas de tratamento para o cancro, nomeadamente a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, entre outros. No entanto, muitas vezes não existe uma suficiente resolução da doença e verificam-se efeitos adversos graves decorrentes da quimioterapia.

O acesso à fitoterapia é bastante facilitado e é mais económica quando comparada com a terapêutica anti-cancerígena convencional dos países ocidentais. Assim, os seres humanos, particularmente os doentes oncológicos, cada vez mais recorrem à terapêutica à base de plantas, tanto para prevenir como para tratar o cancro, recorrendo também a esta para atenuar os efeitos adversos resultantes da quimioterapia. Apesar disso, a fitoterapia muitas vezes poderá causar problemas de saúde aos doentes pois os produtos naturais não são desprovidos de efeitos adversos, toxicidade e de interações entre si e com medicamentos. É importante ter em conta este facto pois há plantas com capacidade de aumentar ou diminuir os níveis séricos de certos quimioterápicos, fazendo com que o tratamento anti-cancerígeno não seja eficaz.

Os estudos sobre os hábitos de consumo de fitoterápicos são importantes, sendo que a informação transmitida aos consumidores deve ser sustentada no conhecimento científico, através de estudos observacionais, *in vitro*, *in vivo* em animais e ensaios clínicos de várias fases.

Actualmente, muitos países reconhecem que existe uma necessidade de elaborar uma abordagem coerente e integral dos cuidados de saúde com este ramo terapêutico, de forma a permitir que o governo, os profissionais de saúde e, principalmente, os usuários, tenham conhecimentos sólidos sobre a sua utilização e que o acesso à fitoterapia seja feito com segurança e eficácia. Desta forma, é necessário desenvolver uma estratégia global para promover a integração, regulação e monitorização desta prática tão importante dos cuidados de saúde.

Os produtos fitoterápicos têm tanto de ser devidamente produzidos, identificados e as suas moléculas activas padronizadas, assim como serem objecto de controlo de qualidade e verificação de eficácia e segurança.

Em relação às plantas analisadas, o chá verde, muito consumido nos países asiáticos, tem demonstrado eficácia na prevenção de cancros como o da próstata, colorrectal, fígado, estômago, pulmão e mama. Os estudos *in vitro* também são promissores, na medida em que várias linhas celulares cancerígenas humanas tratadas com extractos de chá verde, demonstram tanto diminuição das lesões no DNA e mutações celulares, inibindo assim o início do desenvolvimento cancerígeno, como actividades anti-proliferativas e pró-apoptóticas. Os estudos *in vitro* proporcionam a compreensão de alguns mecanismos de actividade anti-cancerígena envolvida. Os estudos *in vivo* em animais demonstram que a quimioprotecção do chá verde é dependente do estadio de desenvolvimento tumoral e da dose fornecida. Os ensaios clínicos mostram-se concordantes quanto à actividade do chá verde na prevenção e tratamento do cancro. O chá verde é pouco consumido com esta finalidade no ocidente, apesar de demonstrar actividades anti-cancerígenas.

O açafrão da Índia aparenta ter elevadas propriedades quimioprotectoras contra certos tipos de cancro. Estudos *in vitro* demonstram e clarificam vários mecanismos de acção que incluem a supressão da carcinogénese (prevenindo assim a formação do tumor), a promoção da apoptose e a inibição da metastização, que são fundamentais no tratamento do cancro. No entanto, os ensaios clínicos analisados nem sempre se mostram de acordo, talvez devido à baixa biodisponibilidade do açafrão da Índia. Para além da baixa biodisponibilidade deste, a curcumina apresenta rápida metabolização e excreção. Assim, para exercer as suas propriedades anti-cancerígenas, seria necessário ingerir quantidades enormes de açafrão da Índia, no entanto este quando ingerido como especiaria na alimentação, é em quantidades insuficientes.

O alho possui propriedades anti-tumorais, embora sejam contraditórias segundo estudos observacionais. Os estudos *in vivo* mostram-se promissores no entanto não na sua totalidade, assim como os ensaios clínicos que não estão de acordo quanto à influência do alho na incidência tumoral, pois há casos descritos em que o tratamento com alho não se mostrou eficaz. Já os estudos *in vitro* demonstram as características quimioprotectoras do alho, assim como elucidam os mecanismos de acção subjacentes

às mesmas. No âmbito da fitoterapia, o alho é muito consumido em forma de cápsula, comprimido e óleo essencial e normalmente também é aplicado noutras condições médicas como por exemplo na melhoria da circulação sanguínea, entre outras.

O visco, que começou a ser utilizado como anti-cancerígeno em 1920 na Europa (maioritariamente na Alemanha), tem várias preparações dos seus extractos comercializadas actualmente. Esta planta aparenta ser favorável em todos os aspectos relacionados com o cancro, tanto na prevenção como no tratamento do mesmo e, ainda, na diminuição dos efeitos adversos que advêm da quimioterapia, assim como na melhoria da qualidade de vida. Este dado é reforçado por todos os estudos analisados, tanto observacionais, como os *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos. No entanto os seus compostos activos apresentam toxicidade, nomeadamente as lectinas que têm a capacidade tornar o sangue mais viscoso, exigindo doseamento específico das formulações e sua padronização.

É importante salientar que apesar de os estudos *in vivo* em animais permitirem obter respostas rápidas sobre um composto, não serão suficientes para determinar a eficácia e a segurança para o ser humano. Em muitos dos estudos analisados, as células tumorais foram injectadas em ratos com o objectivo de provocar o desenvolvimento do cancro, no entanto esta operação não se pode comparar ao complexo funcionamento do corpo do ser humano. Adicionalmente, os tumores humanos não se desenvolvem muitas vezes em animais, tendo de se recorrer a “xenografts”, com ratos sem timo e, consequentemente, sem sistema imunitário para se poder aferir a eficácia sobre esses tumores.

Numa perspectiva futura, é necessário continuar a investigar intensamente para obter conclusões definitivas sobre facto de estas e outras plantas, apresentarem propriedades preventivas e de tratamento cancerígeno.

Em Portugal os produtos fitoterápicos são vendidos como suplementos alimentares sob a alçada da DGAV e fiscalizados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no entanto apenas são analisadas questões de rotulagem e não de qualidade. Este facto torna-se perigoso para a população pois como estes não passam pelo processo do controlo da qualidade, podem conter impurezas, pesticidas, bolores e leveduras. Ao contrário do medicamento à base de plantas, não há identificação botânica nem padronização dos compostos activos, fazendo com que não haja certeza se o conteúdo é

o que se afirma ser. Os estudos actuais sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e dose são insuficientes para que se permita incluir estes produtos de forma segura, adequada e eficaz na terapêutica. Devido a estes aspectos, actualmente a fitoterapia é um ramo que não privilegia da comparticipação do estado. Apesar disso, a fitoterapia é de baixo custo, acessível a toda a população e alguns dos fitoterápicos conseguem oferecer uma equivalência similar aos quimioterápicos, com a vantagem de provocar menos efeitos secundários e menos graves que o tratamento convencional.

Assim, a fitoterapia é um ramo promissor na área do cancro, requerendo que a sua utilização se baseie em evidências científicas analisadas ou produzidas por organismos especializados e fornecidas ao profissional de saúde para orientação dos consumidores.



## Referências bibliográficas

- Agarwal, P., Fatima, A., Alok, S., Singh, P. P., e Verma, A. (2013). An update on disease profile of cancer with herbal treatment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(6), 2067–2079.  
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Alonso-Castro, A. J., Villarreal, M. L., Salazar-Olivo, L. A., Gomez-Sanchez, M., Dominguez, F., e Garcia-Carranca, A. (2011). Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(3), 945–972.  
<http://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.055>
- Balbino, E. E., e Dias, M. F. (2010). Farmacovigilância: Um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 20(6), 992–1000.  
<http://doi.org/10.1590/S0102695X2010005000031>
- Ben-Arye, E., Samuels, N., Goldstein, L. H., Mutafoğlu, K., Omran, S., Schiff, E., ... Silbermann, M. (2016). Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer*, 122(4), 598–610. <http://doi.org/10.1002/cncr.29796>
- Bock, P. R., Friedel, W. E., Hanisch, J., Karasmann, M., e Schneider, B. (2004). Efficacy and Safety of Long-term Complementary Treatment with Standardised European Mistletoe Extract (*Viscum album* L.) in Addition to the Conventional Adjuvant Oncological Therapy in Patients with Primary Non-metastatic Breast Cancer. *Arzneim – Forsch/Drug Res*, 54(8), 456–466.
- Bonamin, L. V., De Carvalho, A. C., e Waisse, S. (2017). *Viscum album* (L.) in experimental animal tumors: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(6), 2723–2740. <http://doi.org/10.3892/etm.2017.4372>
- Brandão, H. N., David, J. P., Couto, R. D., Nascimento, J. A. P., e David, J. M. (2010). Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quimica Nova*, 33(6), 1359–1369.  
<http://doi.org/10.1590/S010040422010000600026>
- Bravi, F., Vecchia, C. La, e Turati, F. (2017). Green tea and liver cancer. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*, 97(2), 127–129. <http://doi.org/10.21037/hbsn.2017.03.07>

- Dekant, W., Fujii, K., Shibata, E., Morita, O., e Shimotoyodome, A. (2017). Safety assessment of green tea based beverages and dried green tea extracts as nutritional supplements. *Toxicology Letters*. Elsevier Ireland Ltd.  
<http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.008>
- Direcção Geral da Alimentação e Veterinária. (2016). Suplementos alimentares. Consultado a Outubro 5, 2017, em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430ecboui=5904430>
- Dvořáková, M., Weingartová, I., Nevoral, J., Němeček, D., e Krejčová, T. (2015). Garlic Sulfur Compounds Suppress Cancerogenesis and Oxidative Stress: a Review. *Scientia Agriculturae Bohemica*, 46(2), 65–72.  
<http://doi.org/10.1515/sab2015-0018>
- Flowers, L. (2016). Topical Curcumin for Precancer Cervical Lesions. Consultado a Julho 30, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944578?term=curcuminecond=Canceredraw=4erank=32>
- Food and Drug Administration. (2014). Generally Recognized as Safe (GRAS). *U.S. Food and Drug Administration*, 2, 81536.  
<http://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00848-4>
- Franz, H., Ziska, P., e Kindt, A. (1981). Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *The Biochemical Journal*, 195(2), 481–4.
- Fritz, H., Seely, D., Kennedy, D. a, Fernandes, R., Cooley, K., e Fergusson, D. (2013). Green Tea and Lung Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*, 12(1), 7–24. <http://doi.org/10.1177/1534735412442378>
- Fukumasu, H., Latorre, A. O., Bracci, N., Górniak, S. L., e Dagli, M. L. Z. (2008). Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer . *Revista Brasileira de Toxicologia*, 21(2), 49–59.
- Geybels, M. S., Neuhouwer, M. L., e Stanford, J. L. (2013). Associations of tea and coffee consumption with prostate cancer risk. *Cancer Causes e Control*, 24(5), 941–948. <http://doi.org/10.1007/s10552-013-0170-8>
- Gibson-Moore, H., e Spiro, A. (2017). Can turmeric really prevent cancer? *Nutrition Bulletin*, 42(2), 141–147. <http://doi.org/10.1111/nbu.12262>
- Glickman-Simon, R., e Pettit, J. (2015). *Viscum album* (mistletoe) for pancreatic

- cancer, electromagnetic field therapy for osteoarthritis, homeopathy for multidrug-resistant tuberculosis, vitamin D for depression, acupuncture for insomnia. *Explore*, 11(3), 231–235. <http://doi.org/10.1016/j.explore.2015.02.013>
- Greenlee, H. (2012). Natural Products for Cancer Prevention. *Seminars in Oncology Nursing*, 28(1), 29–44. <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.11.004>
- Guercio, V., Galeone, C., Turati, F., e Vecchia, C. La. (2014). Gastric Cancer and Allium Vegetable Intake: A Critical Review of the Experimental and Epidemiologic Evidence Gastric Cancer and Allium Vegetable Intake: A Critical Review of the Experimental and Epidemiologic Evidence. *Nutrition and Cancer*, 66(5), 757–773. <http://doi.org/10.1080/01635581.2014.904911>
- Guo, Y., Zhi, F., Chen, P., Zhao, K., Xiang, H., Mao, Q., ... Zhang, X. (2017). Green tea and the risk of prostate cancer. *Medicine*, 96(13). <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000006426>
- Henning, S. M., Wang, P., e Heber, D. (2011). Chemopreventive effects of tea in prostate cancer: green tea versus black tea. *Molecular Nutrition e Food Research*, 55(6), 905–20. <http://doi.org/10.1002/mnfr.201000648>
- Hosseini, A., e Ghorbani, A. (2015). Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(2), 84–97.
- Hsu, A., Bray, T. M., e Ho, E. (2010). Anti-inflammatory activity of soy and tea in prostate cancer prevention. *Experimental Biology and Medicine*, 235(6), 659–667. <http://doi.org/10.1258/ebm.2010.009335>
- Huang, Y.-Q., Lu, X., Min, H., Wu, Q.-Q., Shi, X.-T., Bian, K.-Q., e Zou, X.-P. (2016). Green tea and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations. *Nutrition*, 32(1), 3–8. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.021>
- Hutchins-Wolfbrandt, A., e Mistry, A. M. (2011). Dietary turmeric potentially reduces the risk of cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(12), 3169–3173.
- INFARMED. (2016). Estrutura e organização. Consultado a Abril 8, 2017, em [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101ep\\_p\\_lifecycle=0ep\\_p\\_state=maximizedep\\_p\\_mode=view\\_e\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_contente\\_101\\_returnToFullPageURL=%2F\\_e\\_101\\_assetEntryId=1211462e\\_101\\_type=contente\\_101\\_urlTitle=estrutura](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101ep_p_lifecycle=0ep_p_state=maximizedep_p_mode=view_e_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_contente_101_returnToFullPageURL=%2F_e_101_assetEntryId=1211462e_101_type=contente_101_urlTitle=estrutura)
- Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., e Williamson, E. M. (2016). A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy Research*, 30(5), 691–700.

<http://doi.org/10.1002/ptr.5591>

- Jacob, S. A., Khan, T. M., e Lee, L. (2017). The Effect of Green Tea Consumption on Prostate Cancer Risk and Progression: A Systematic Review. *Nutrition and Cancer*, 69(3), 1–12. <http://doi.org/10.1080/01635581.2017.1285037>
- Jacobo-Herrera, N. J., Jacobo-Herrera, F. E., Zentella-Dehesa, A., Andrade-Cetto, A., Heinrich, M., e Pérez-Plasencia, C. (2016). Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 391–402. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.042>
- Jang, B., Kwon, H., Katila, P., Lee, S. J., e Lee, H. (2016). Dual delivery of biological therapeutics for multimodal and synergistic cancer therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.023>
- Khanum, F., Anilakumar, K. R., e Viswanathan, K. R. (2004). Anticarcinogenic properties of garlic: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(6), 479–488. <http://doi.org/10.1080/10408690490886700>
- Kodali, R. T., e Eslick, G. D. (2015). Meta-Analysis: Does Garlic Intake Reduce Risk of Gastric Cancer? *Nutrition and Cancer*, 67(1), 1–11. <http://doi.org/10.1080/01635581.2015.967873>
- Lecumberri, E., Dupertuis, Y. M., Miralbell, R., e Pichard, C. (2013). Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. *Clinical Nutrition*, 32(6), 894–903. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.008>
- Li, M.-J., Yin, Y.-C., Wang, J., e Jiang, Y.-F. (2014). Green tea compounds in breast cancer prevention and treatment. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 520–528. <http://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.520>
- Liu, Q., Jiao, Y., Zhao, Y., Wang, Y., Li, J., Ma, S., ... Chen, J. (2016). Tea consumption reduces the risk of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(2), 2688–2697.
- Lopes, C. M., Dourado, A., e Oliveira, R. (2017). Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed Research International*. <http://doi.org/10.1155/2017/7207983>
- Mandal, S. (2016). Curcumin, a Promising Anti-Cancer Therapeutic: It'S Bioactivity and Development of Drug Delivery Vehicles. *International Journal of Drug Research and Technology*, 6(2), 43–57.

- <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.04.025>
- Martins, A. P. (2007). *Aspectos legais da utilização de plantas aromáticas e medicinais*. (A. C. Figueiredo, J. C. Barroso, e L. G. Pedro, Eds.), *Potencialidades e Aplicações das Plantas Aromáticas e Medicinais* (3<sup>a</sup>). Lisboa, Portugal.
- Marvibaigi, M., Supriyanto, E., Amini, N., Abdul Majid, F. A., e Jaganathan, S. K. (2014). Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. *BioMed Research International*, 2014, 15. <http://doi.org/10.1155/2014/785479>
- Matthews, C. (2015). Effect of Curcumin in Treatment of Squamous Cervical Intraepithelial Neoplasias (CINs). Consultado a Julho 30, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554344>
- Mead, M. N. (2007). Temperance in green tea. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 444–447.
- Mehta, H. J., Patel, V., e Sadikot, R. T. (2014). Curcumin and lung cancer—a review. *Targeted Oncology*, 9(4), 295–310. <http://doi.org/10.1007/s11523-014-0321-1>
- Mendes, E., Herdeiro, M. T., e Pimentel, F. (2010). O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. *Acta Medica Portuguesa*, 23(5), 901–908.
- Ministério da Saúde. (2006). DL n<sup>o</sup> 176/2006 de 30 de agosto. *Diário Da República 1<sup>a</sup> Série*, 6297–6303.
- Myneni, A. A., Chang, S.-C., Niu, R., Liu, L., Swanson, M. K., Li, J., ... Mu, L. (2016). Raw garlic consumption and lung cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention*, 25(4), 624–633. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0760>
- Nechuta, S., Shu, X., Li, H., Yang, G., Ji, B., Xiang, Y., ... Chow, W. (2012). Prospective cohort study of tea consumption and risk of digestive system cancers : results from the Shanghai Women ' s Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012(96), 1056–1063. <http://doi.org/10.3945/ajcn.111.031419.1>
- Ni, C.-X., Gong, H., Liu, Y., Qi, Y., Jiang, C.-L., e Zhang, J.-P. (2017). Green Tea Consumption and the Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, 69(2), 211–220. <http://doi.org/10.1080/01635581.2017.1263754>
- Nicastro, H. L., Ross, S. A., e Milner, J. A. (2015). Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prevention Research*, 8(3), 181–189. <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0172>
- Nóbrega, A. L., Ugulino, P. T. D., Cajá, D. F., e Dantas, A. E. F. (2017). A importância

- da orientação dos profissionais das equipas de saúde da família acerca do uso da fitoterapia. *Revista Brasileira de Educação E Saúde*, 7(1), 43–48.  
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.18378/rebes.v7i1.3768>
- Observatório de Interações Planta-Medicamento. (2017). Interações planta-medicamento: base de dados de interações. Consultado em <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list>
- Ochwang'i, D. O., Kimwele, C. N., Oduma, J. A., Gathumbi, P. K., Mbaria, J. M., e Kiama, S. G. (2014). Medicinal plants used in treatment and management of cancer in Kakamega County, Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(3), 1040–1055. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.051>
- Palapattu, G. S., Sutcliffe, S., Bastian, P. J., Platz, E. A., De Marzo, A. M., Isaacs, W. B., e Nelson, W. G. (2005). Prostate carcinogenesis and inflammation: Emerging insights. *Carcinogenesis*, 26(7), 1170–1181. <http://doi.org/10.1093/carcin/bgh317>
- Paller, C. (2017). Dose Escalating Trial of Mistletoe Extract in Patients With Advanced Solid Tumors. Consultado a Setembro 2, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051477>
- Park, J. M., Lee, H. J., Yoo, J. H., Ko, W. J., Cho, J. Y., e Hahm, K. B. (2015). Overview of gastrointestinal cancer prevention in Asia. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 29(6), 855–867.  
<http://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.008>
- Patel, S. (2016). Chemopreventive Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) in Colorectal Cancer (CRC) Patients. Consultado a Dezembro 14, 2016, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02891538>
- Patel, S., e Panda, S. (2014). Emerging roles of mistletoes in malignancy management. *3 Biotech*, 4(1), 13–20. <http://doi.org/10.1007/s13205-013-0124-6>
- Ponciano, F. Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado, Ordem dos Farmacêuticos 1–37 (2013).
- Pourzand, A., Tajaddini, A., Pirouzpanah, S., Asghari-Jafarabadi, M., Samadi, N., Ostadrahimi, A.-R., e Sanaat, Z. (2016). Associations between dietary alliumvegetables and risk of breast cancer: A hospital-based matched case-control study. *Journal of Breast Cancer*, 19(3), 292–300.  
<http://doi.org/10.4048/jbc.2016.19.3.292>
- Proença da Cunha, A. (2005). Etnobotânica e Etnofarmacologia. In Fundação Calouste Gulbenkian (Ed.), *Farmacognosia e Fitoquímica* (pp. 38, 39). Lisboa, Portugal.

- Raghu, R., Lu, K.-H., e Sheen, L.-Y. (2012). Recent Research Progress on Garlic (dà suàn) as a Potential Anticarcinogenic Agent Against Major Digestive Cancers. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2(3), 192–201.  
[http://doi.org/10.1016/S2225-4110\(16\)30099-2](http://doi.org/10.1016/S2225-4110(16)30099-2)
- Rahmani, A. H., Al Zohairy, M. A., Aly, S. M., e Khan, M. A. (2014). Curcumin: A Potential Candidate in Prevention of Cancer via Modulation of Molecular Pathways. *BioMed Research International*, 2014, 1–15.  
<http://doi.org/10.1155/2014/761608>
- Rathore, K., e Wang, H.-C. R. (2012). Green Tea Catechin Extract in Intervention of Chronic Breast Cell Carcinogenesis Induced by Environmental Carcinogens. *Molecular Carcinogenesis*, 51(3), 280–289. <http://doi.org/10.1002/mc.20844>
- Resumo das Características do Medicamento Abraxane (paclitaxel). (2010).  
<http://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x>
- Resumo das Características do Medicamento Irinotecano Actavis. (2010).
- Resumo das Características do Medicamento Solblastin (vinblastina). (2009).
- Resumo das Características do Medicamento Vincristina Teva. (2011), 2.
- Reto, M., Figueira, M. E., Filipe, H. M., e Almeida, C. M. M. (2007). Chemical composition of green tea (*Camellia sinensis*) infusions commercialized in Portugal. *Plant Foods for Human Nutrition*, 62(4), 139–144.  
<http://doi.org/10.1007/s11130007-0054-8>
- Robertson, J., Barr, R., Shulman, L. N., Forte, G. B., e Magrini, N. (2016). Essential medicines for cancer: WHO recommendations and national priorities. *Bulletin of the World Health Organization*, 94, 735–742.  
<http://doi.org/10.2471/BLT.15.163998>
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., e Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(SUPPL 1), 421–427. <http://doi.org/10.5681/apb.2014.062>
- Sanofi-Aventis Canada Inc. (2016). Product Monograph: Taxotere (Docetaxel for Injection).
- Schad, F., Atxner, J., Buchwald, D., Happe, A., Popp, S., Kröz, M., e Matthes, H. (2013). Intratumoral Mistletoe (*Viscum album* L) Therapy in Patients With Unresectable Pancreas Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 13(4), 332–340. <http://doi.org/10.1177/1534735413513637>

- Senger, A. E. V., Schwanke, C. H. a, e Gottlieb, M. G. V. (2010). Green tea (*Camellia sinensis*) and its functionals properties on transmissible chronic diseases. *Scientia Medica*, 20(51), 292–300.
- Shakeel, M., Trindade, A., Geider, S., e Ah-See, K. W. (2014). The case for mistletoe in the treatment of laryngeal cancer. *The Journal of Laryngology e Otology*, 128(3), 302–306. <http://doi.org/10.1017/S0022215114000103>
- Shannon, J. (2017). Fish Oil and Green Tea Extract in Preventing Prostate Cancer in Patients Who Are at Risk for Developing Prostate Cancer. Consultado a Julho 24, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00253643>
- Spratt, J. S. (1981). The Primary and Secondary Prevention of Cancer. *US National Library of Medicine*, 18(3), 219–30.
- Srinivasan, K. (2017). Antimutagenic and cancer preventive potential of culinary spices and their bioactive compounds. *PharmaNutrition*, 5(3), 89–102. <http://doi.org/10.1016/j.phanu.2017.06.001>
- Steele, M. L., Axtner, J., Happe, A., Kröz, M., Matthes, H., e Schad, F. (2015). Use and Safety of Intratumoral Application of European Mistletoe ( *Viscum album* L) Preparations in Oncology. *Integrative Cancer Therapies*, 14(2), 140–148. <http://doi.org/10.1177/1534735414563977>
- Sun, X. (2011). Oral Green Tea Extract for Small Cell Lung Cancer. Retrieved December 14, 2016, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01317953>
- Tariq, A., Sadia, S., Pan, K., Ullah, I., Mussarat, S., Sun, F., ... Adnan, M. (2017). A systematic review on ethnomedicines of anti-cancer plants. *Phytotherapy Research*, 31(2), 202–264. <http://doi.org/10.1002/ptr.5751>
- Tschirdewahn, S. (2014). Therapeutic Instillation of Mistletoe (TIM). Consultado a Setembro 2, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02106572>
- Unlu, A., Nayir, E., Kalenderoglu, M. D., Kirca, O., e Ozdogan, M. (2016). Curcumin (Turmeric) and cancer. *Journal of B.U.ON.*, 21(5), 1050–1060.
- Vance, T. M., Su, J., Fonham, E. T. H., Koo, S. I., e Chun, O. K. (2014). Dietary Antioxidants and Prostate Cancer: A Review. *Nutrition and Cancer*, 65(6), 1–14. <http://doi.org/10.1080/01635581.2013.806672>
- Viegas, C., Da Silva Bolzani, V., e Barreiro, E. J. (2006). Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quimica Nova*, 29(2), 326–337. <http://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200025>



- von Schoen-Angerer, T., Wilkens, J., Kienle, G. S., Kiene, H., e Vagedes, J. (2015). High-Dose Viscum album Extract Treatment in the Prevention of Recurrent Bladder Cancer: A Retrospective Case Series. *The Permanente Journal*, 19(4), 76–83. <http://doi.org/10.7812/TPP/15-018>
- Wang, C.-Z., Zhang, Z., Anderson, S., e Yuan, C.-S. (2014). Natural Products and Chemotherapeutic Agents on Cancer: Prevention vs. Treatment. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42(6), 1555–1558. <http://doi.org/10.1142/S0192415X1420002X>
- Wang, L., Zhang, X., Liu, J., Shen, L., e Li, Z. (2014). Tea consumption and lung cancer risk: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Nutrition*, 30(10), 1122–1127. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.023>
- Wang, P., Henning, S. M., Heber, D., e Vadgama, J. V. (2015). Sensitization to docetaxel in prostate cancer cells by green tea and quercetin. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(6), 408–415. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.11.017>
- Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B., e Srivatsan, E. S. (2011). Curcumin : A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*, 10(1), 12. <http://doi.org/10.1186/1476-4598-10-12>
- Wode, K. (2016). Mistletoe Therapy in Primary and Recurrent Inoperable Pancreatic Cancer (MISTRAL). Consultado a Maio 5 , 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948309>
- World Health Organization. (2007). WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.
- World Health Organization. (2013). WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. *Alternative and Integrative Medicine*, 1–78. Consultado em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf?ua=1)
- World Health Organization. (2017). Medicina Tradicional: definições. Consultado a Maio 1, 2017, em [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/)
- World Health Organization - International Agency for research on Cancer. (2015). Estimated number of prevalence cases (1-year), both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012. *Cancer Today*. Retrieved from [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=populationemode\\_population=continentsepopulation=900esex=0ecanc](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=populationemode_population=continentsepopulation=900esex=0ecanc)

- er=29etype=2estatistic=0eprevalence=1ecolor\_palette=Set1
- World Life Expectancy. (2014). All cancers death rate by country. Consultado a Setembro 22, 2017, em <http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/all-cancers/by-country/>
- Wu, A. H. (2009). Green Tea in Breast Cancer Patients. Consultado a Dezembro 14, 2016, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949923>
- Xiao, X., Chen, B., Liu, X., Liu, P., Zheng, G., Ye, F., ... Xie, X. (2014). Diallyl disulfide suppresses SRC/Ras/ERK signaling-mediated proliferation and metastasis in human breast cancer by up-regulating miR-34a. *PLoS ONE*, 9(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0112720>
- Xiong, J., Lin, J., Wang, A., Wang, Y., Zheng, Y., Sang, X., ... Zhao, H. (2017). Tea consumption and the risk of biliary tract cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 8(24), 39649–39657. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.16963>
- Yang, G., Zheng, W., Xiang, Y.-B., Gao, J., Li, H.-L., Zhang, X., ... Shu, X.-O. (2011). Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis*, 32(11), 1684–1688. <http://doi.org/10.1093/carcin/bgr186>
- Yee, L. (2013). Pilot Study of Curcumin for Women With Obesity and High Risk for Breast Cancer. Consultado a Julho 30, 2017, em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975363>
- Yiannakopoulou, E. C. (2014). Effect of green tea catechins on breast carcinogenesis: a systematic review of in-vitro and in-vivo experimental studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 23(2), 84–89. <http://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f23e>
- Yoysungnoen-Chintana, P., Bhattarakosol, P., e Patumraj, S. (2014). Antitumor and antiangiogenic activities of curcumin in cervical cancer xenografts in nude mice. *BioMed Research International*, 2014, 12. <http://doi.org/10.1155/2014/817972>
- Yuan, J. (2011). Green tea and prevention of esophageal and lung cancers. *Journal of Clinical Ethics*, 24(4), 387–394. <http://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Yuan, J. M. (2013). Cancer prevention by green tea: Evidence from epidemiologic studies 1-4. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1676–1681. <http://doi.org/10.3945/ajcn.113.058271>
- Z. Jin, M. Wu, R. H. E. A. (2014). Raw garlic consumption as a protective factor for

lung cancer, a population-based case-control study in a Chinese population. *Cancer Prevention Research*, 6(7), 711–718.

<http://doi.org/10.1158/19406207.CAPR-13-0015>

Zheng, J., Zhou, Y., Li, Y., Xu, D. P., Li, S., e Li, H. Bin. (2016). Spices for prevention and treatment of cancers. *Nutrients*, 8(8). <http://doi.org/10.3390/nu8080495>

Zhou, X.-F., Ding, Z.-S., e Liu, N.-B. (2013). Allium vegetables and risk of prostate cancer: evidence from 132,192 subjects. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(7), 4131–4134. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4131>